

SERUM-PARAOXONASE-POLYMORPHISMUS  
IN JAPAN

von

Osamu Omuro

aus

Kankonando Kansho-gun/Japan



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Institut für Rechtsmedizin  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

---

# SERUM-PARAOXONASE-POLYMORPHISMUS IN JAPAN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Osamu Omuro

aus

Kankonando Kansho-gun/Japan

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten  
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt  
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling  
Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.1980

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                          | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. <u>EINLEITUNG</u>                                                     | 5     |
| II. <u>PROBLEMSTELLUNG</u>                                               | 17    |
| III. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>                                        | 18    |
| 1. Probanden                                                             | 18    |
| 2. Gewinnung des Serums                                                  | 18    |
| 3. Aufbewahrung und Transport der<br>Serumproben                         | 18    |
| 4. Messung der Aktivität                                                 | 22    |
| a) Messung der Paraoxonaseaktivität<br>ohne Zusatz von EDTA              | 22    |
| b) Messung der Paraoxonaseaktivität<br>in Gegenwart von EDTA             | 25    |
| 5. Ergebnisse                                                            | 25    |
| IV. <u>STATISTISCHE AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGS-<br/>    ERGEBNISSE</u> | 47    |
| 1. Einfluß des Einfrierens auf die<br>Aktivitätswerte                    | 47    |
| 2. Prüfung einer Geschlechtsabhängigkeit<br>der Paraoxonaseaktivität     | 48    |
| 3. Aktivitätsunterschiede zwischen gesunden<br>und kranken Probanden     | 48    |

|                                                                                           | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4. Korrelation zwischen Alter und<br>Aktivität der Paraoxonase                            | 52    |
| 5. Prüfung einer Korrelation der Paraoxonase-<br>aktivität ohne und mit EDTA im Meßansatz | 54    |
| V. <u>DISKUSSION</u>                                                                      | 56    |
| VI. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>                                                           | 61    |

## I. EINLEITUNG

Parathion (E 605, 0,0-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thiophosphat) ist eine der ältesten organischen Phosphorsäure-ester, die als Pestizid eingesetzt wurden. Es hat auch heute noch nichts von seiner Bedeutung verloren, und wird zum Schutze von Ernten in der ganzen Welt angewandt.

Die Aufnahme von Parathion führt je nach Dosis zu Vergiftungserscheinungen mit Nikotin- und Muskarin-ähnlicher Symptomatik (MOESCHLIN 1972).

Der Stoffwechsel von Parathion beim Warmblüter ist gut untersucht. Entscheidend wichtig für seine Toxizität ist die Umwandlung in das Sauerstoffanalogon, Paraoxon (0,0-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat), das den eigentlichen Cholinesterase-Inhibitor und damit Giftstoff darstellt (NEAL 1971, POORE und NEAL 1972).

Die bisher bekannten Umsetzungen von Parathion im Stoffwechsel sind in Abb. 1 dargestellt.

Der Stoffwechsel von Parathion findet beim Warmblüter sicher zu einem erheblichen Teil in der Leber statt. Insbesondere dürfte dort die Umwandlung zu Paraoxon erfolgen.

ALDRIDGE (1953a) fand im Serum von Warmblütern Esterasen, die p-Nitrophenylacetat, -propionat und -butyrat spalteten. Er teilte sie hinsichtlich ihrer Hemmbarkeit durch Paraoxon

in A- und B-Esterasen ein. Enzyme, welche durch Paraoxon nicht gehemmt wurden, erhielten den Namen A-Esterasen, gegen Paraoxon empfindliche Enzyme nannte er B-Esterasen.

Seit MOUNTER und WHITTAKER (1953) wird die A-Esterase auch "aromatische Esterase" genannt, da dieses Enzym Phenolester spaltet.

ALDRIDGE (1953b) (weitere Literatur bei GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und Mitarbeitern 1973) konnte zeigen, daß das Serum vieler Warmblüter ein Enzym enthält, das in der Lage ist, Paraoxon hydrolytisch zu spalten. Seitdem erscheint der Begriff "Paraoxonase". Nach ALDRIDGE (1953b) ist die E 600-spaltende Aktivität des Serums (Paraoxonase) mit der aromatische Ester wie z.B. p-Nitrophenylacetat hydrolysierenden sogenannten A-Esterase identisch. MAIN (1960 a, b) konnte allerdings zeigen, daß gereinigte Paraoxonase aus Schafserum zwar Paraoxon, dagegen nicht Phenylacetat hydrolysiert.

GELDMACHER-v. MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1969) fanden, daß bei in vitro-Vergiftung von menschlichen Serumproben mit Paraoxon unterschiedliche Grade der Cholinesteraseaktivität verblieben. Trug man diese Werte in ein Diagramm ein, so ergaben sich drei Gruppen von Personen mit niedriger, mittlerer und hoher Cholinesteraserestaktivität. Ursache hierfür ist eine unterschiedliche Paraoxonaseaktivität, die während der Inkubation der Seren mit

Paraoxon diesen Cholinesterasehemmstoff in unterschiedlich hohem Maße abbaut. Dies konnte durch gleichzeitige Bestimmung der Cholinesterase-Restaktivität nach Inkubation mit Paraoxon ( $c = 3,2 \times 10^{-8}$  m, Anti-ChE-Technik) und der Paraoxonaseaktivität (nach KRISCH 1968) durch einen Korrelationskoeffizienten von  $r = + 0,86$  bewiesen werden (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter 1972).

Untersuchungen von GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, HOMMEL und DUMBACH (1979) an einem großen westdeutschen Kollektiv mit der Anti-ChE-Technik zeigten schließlich, daß in dieser Bevölkerung die drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Serumparaoxonase-Aktivität im Verhältnis 57,9 : 36,1 : 6 vorliegen (siehe Abb. 2). Familienuntersuchungen sprachen eindeutig für ein 2-Allele-Modell mit intermediärem Erbgang. Das 2-Allele-Modell wurde auch durch Untersuchungen von KRISCH (1968), ZECH und ZÜRCHER (1974) sowie von DUMBACH (1976) gestützt, in denen das enzymatisch aus Paraoxon abgespaltene p-Nitrophenol direkt photometrisch gemessen wurde (siehe Abb. 3).

PLAYFER und Mitarbeiter (1976) konnten diese Ergebnisse für ein Kollektiv britischer Probanden bestätigen. Darüberhinaus untersuchten diese Autoren auch eine Reihe anderer ethnischer Gruppen, nämlich Inder, Malaien, Nigerianer, Chinesen und Einwohner von Kenia. Von diesen wies nur die indische Probandengruppe eine ähnliche Verteilung

der Serum-Paraoxonase-Aktivität auf wie die Britische, bzw. Westdeutsche. Bei den anderen Volksgruppen scheint nicht nur eine andersartige Verteilung der Aktivitäten vorzuliegen. Vielmehr ließ die gefundene Aktivitätsverteilung an das Vorliegen weiterer Allele denken, wie die Abb. 4 - 9 zeigen.

Abb. 1

# **Stoffwechsel von PARATHION im Warmblüter**

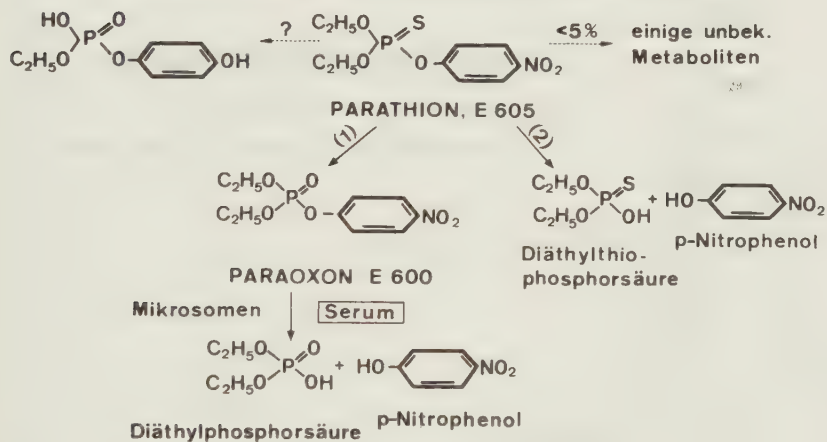
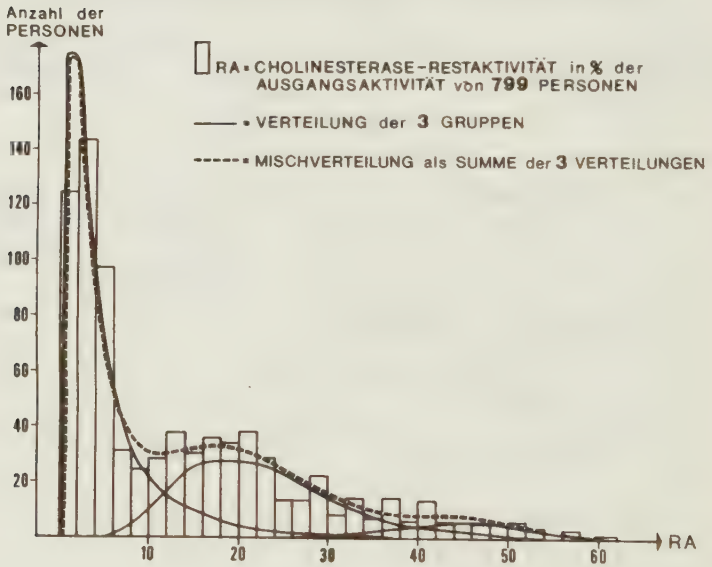


Abb. 2

Verteilung der Paraoxonase-Aktivität, gemessen über die Cholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600, bei 799 Westdeutschen  
(Anti-ChE-Technik, DUMBACH 1976)



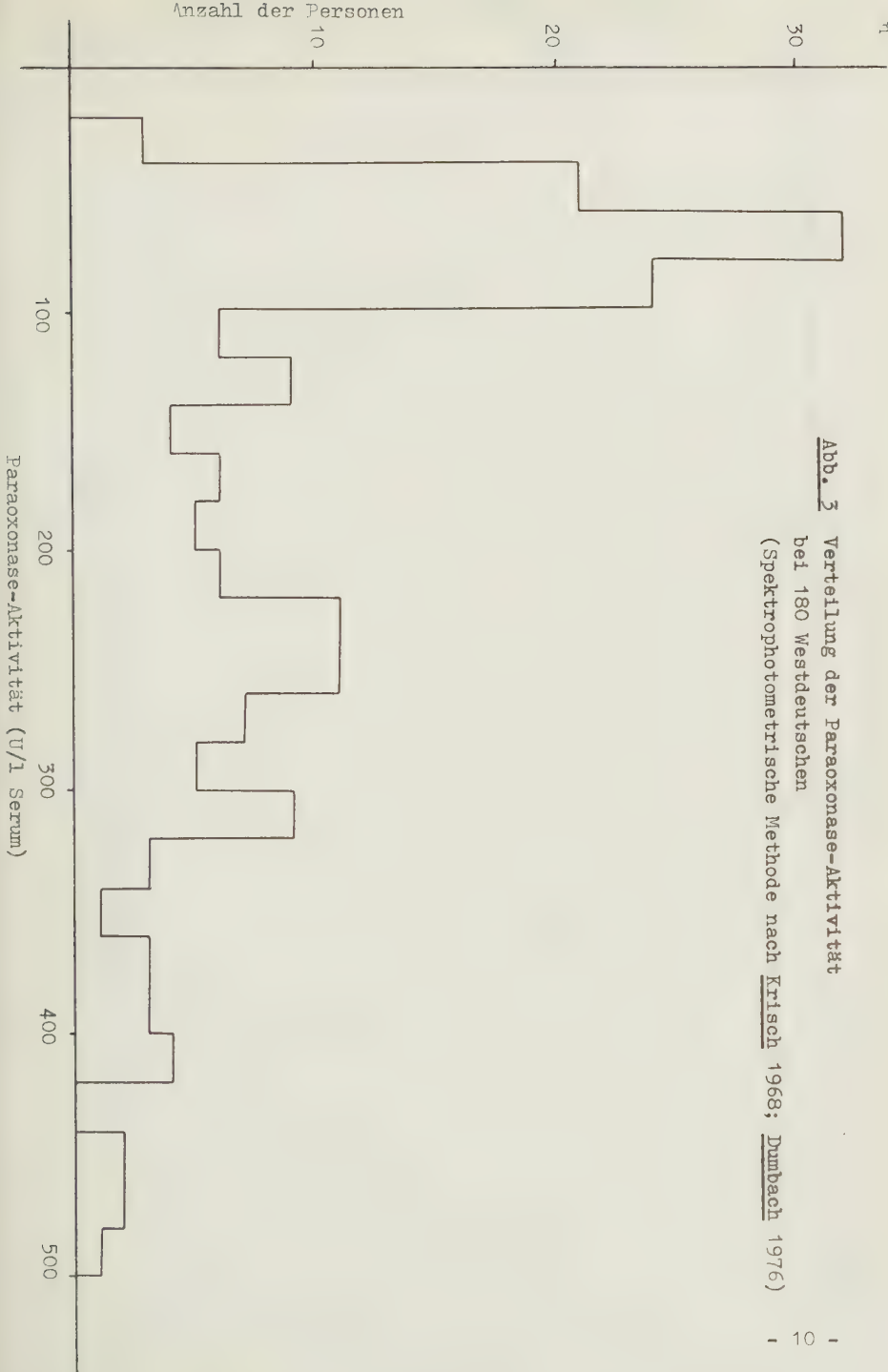


Abb. 3 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität  
bei 180 Westdeutschen  
(Spektrophotometrische Methode nach Kritsch 1968; Dumbach 1976)

Abb. 4 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität  
bei 190 Engländern (nach Mayfer et al. 1976)

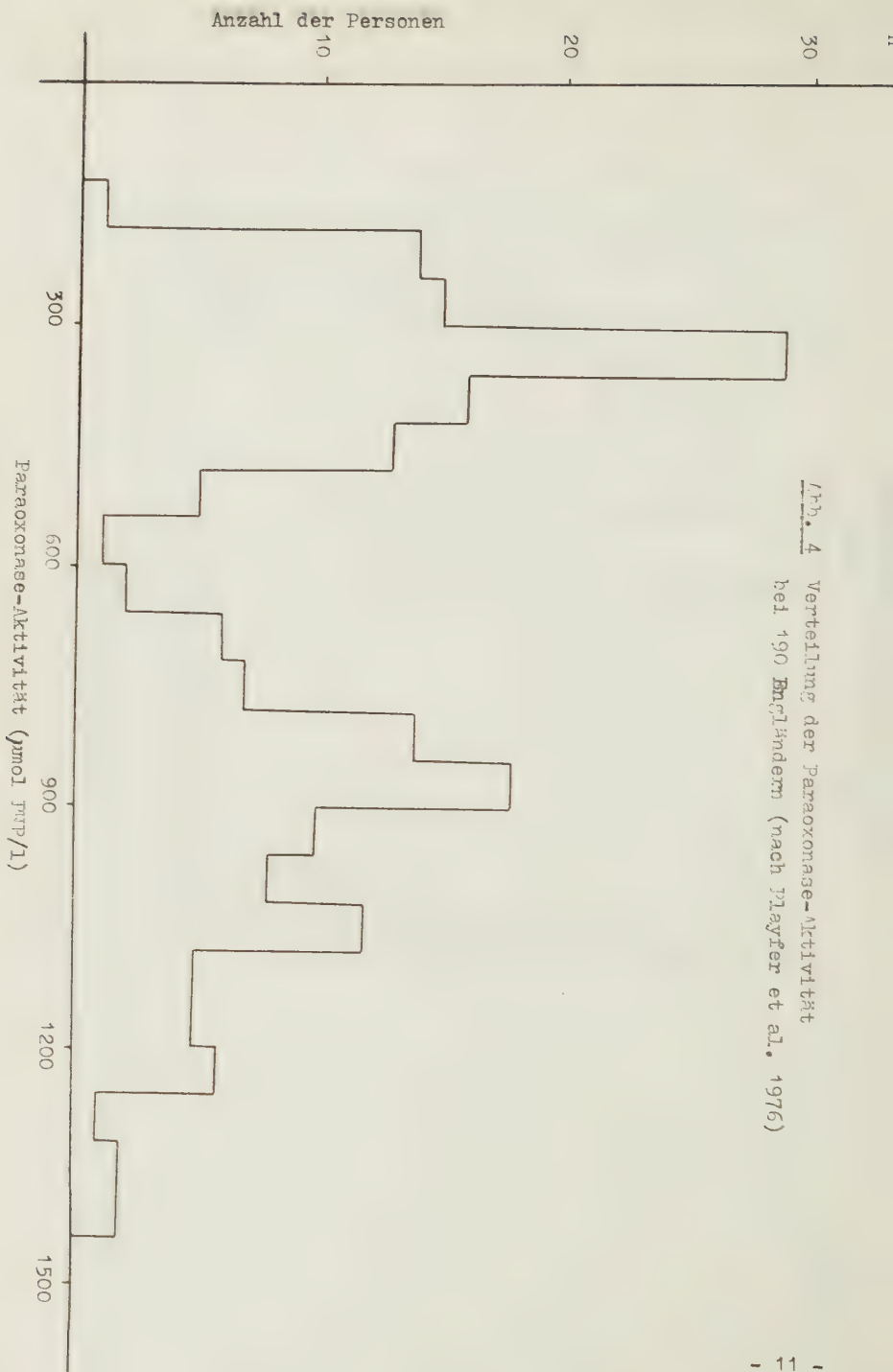


Abb. 5 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität  
bei 70 Indern (nach Mayfer et al. 1976)

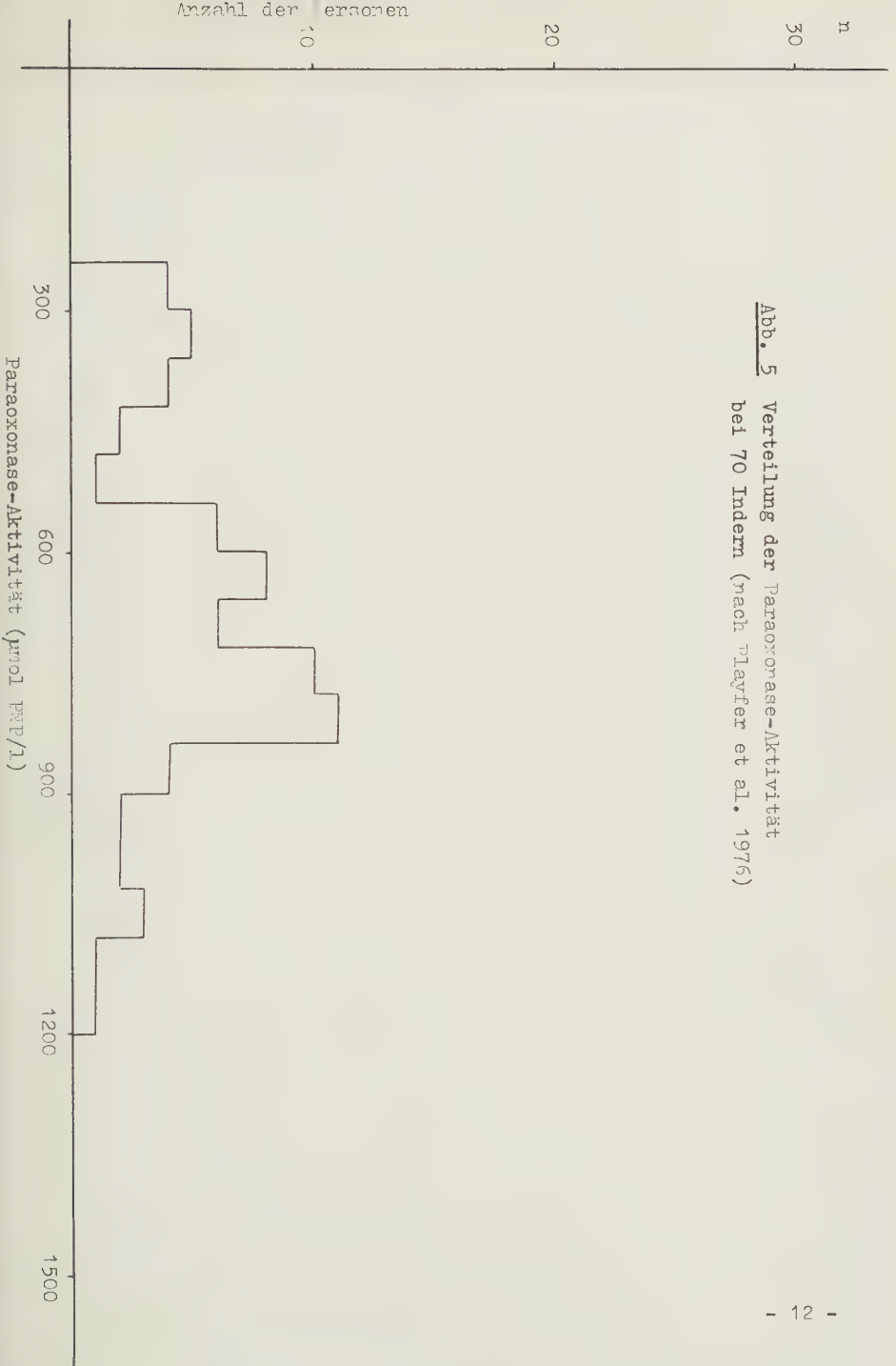
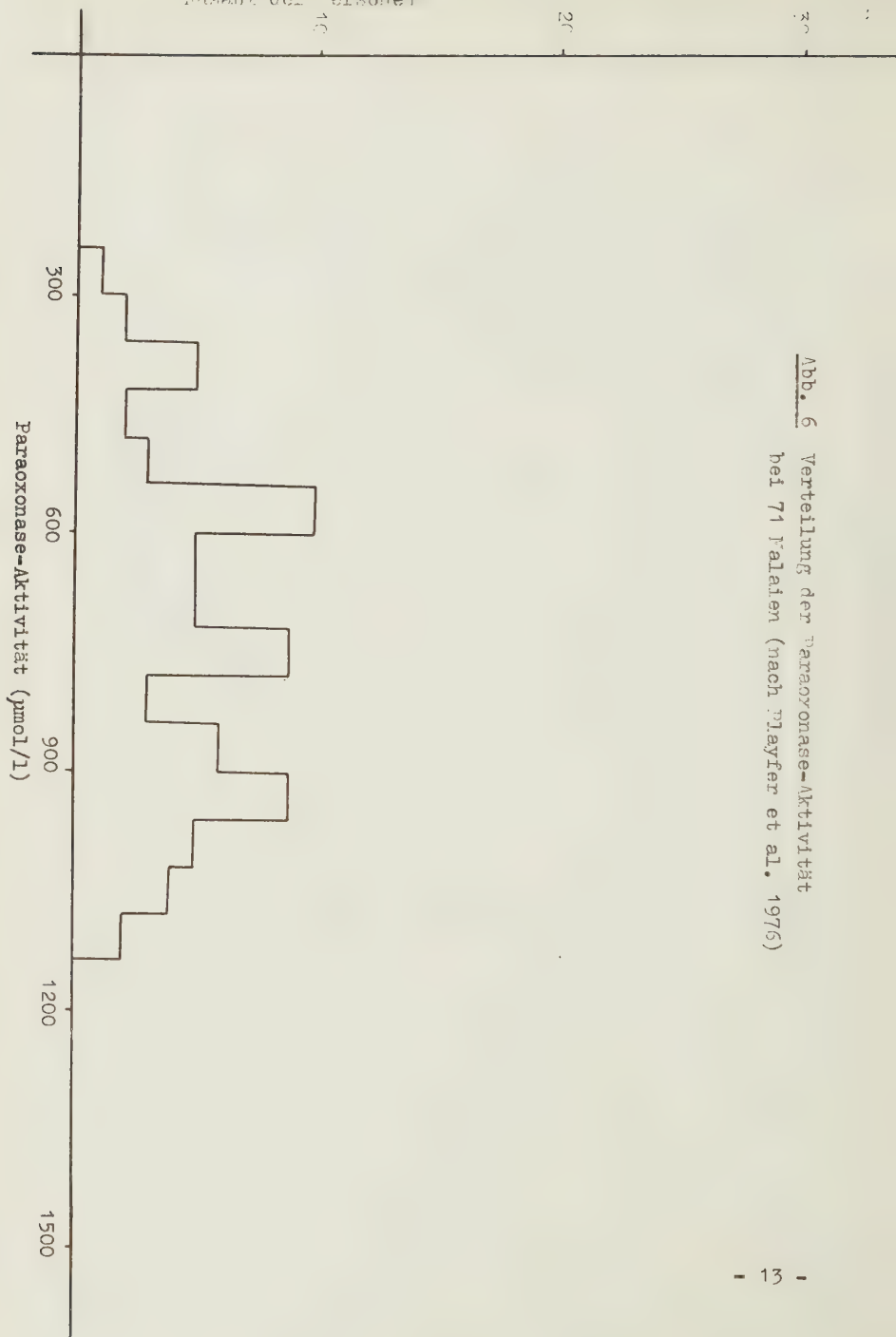
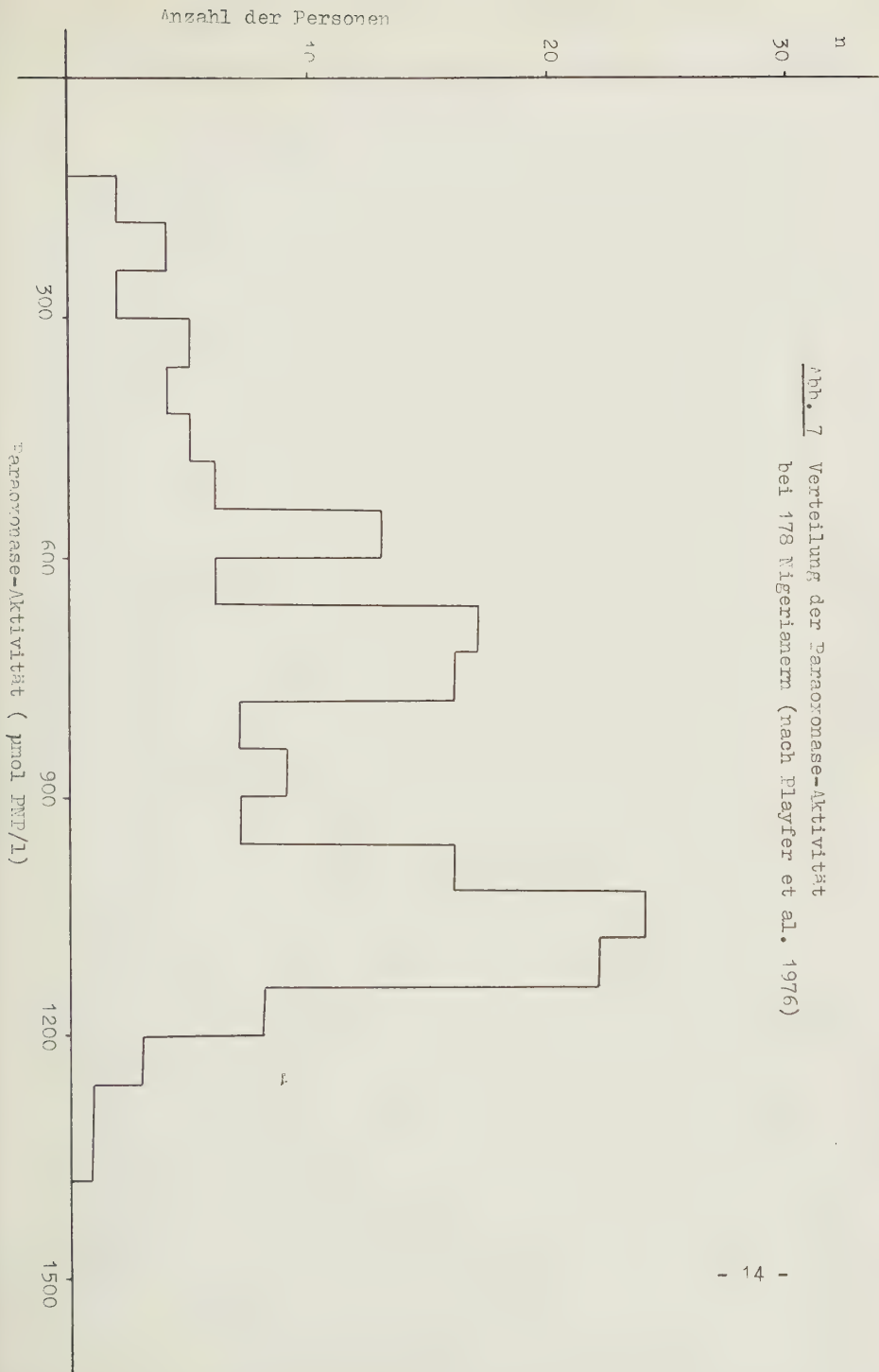


Abb. 6 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität  
bei 71 Palaten (nach Mayfer et al. 1976)





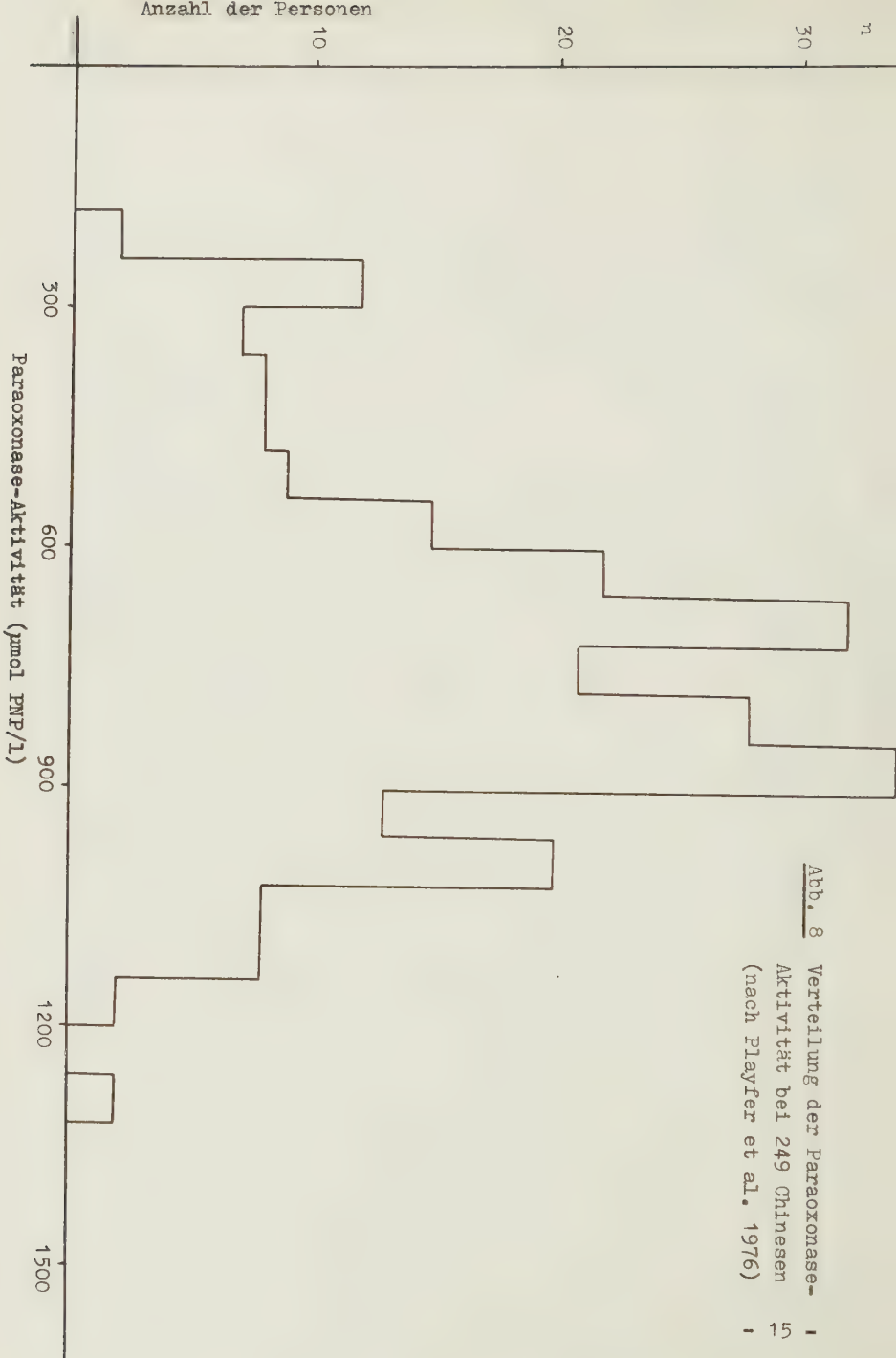
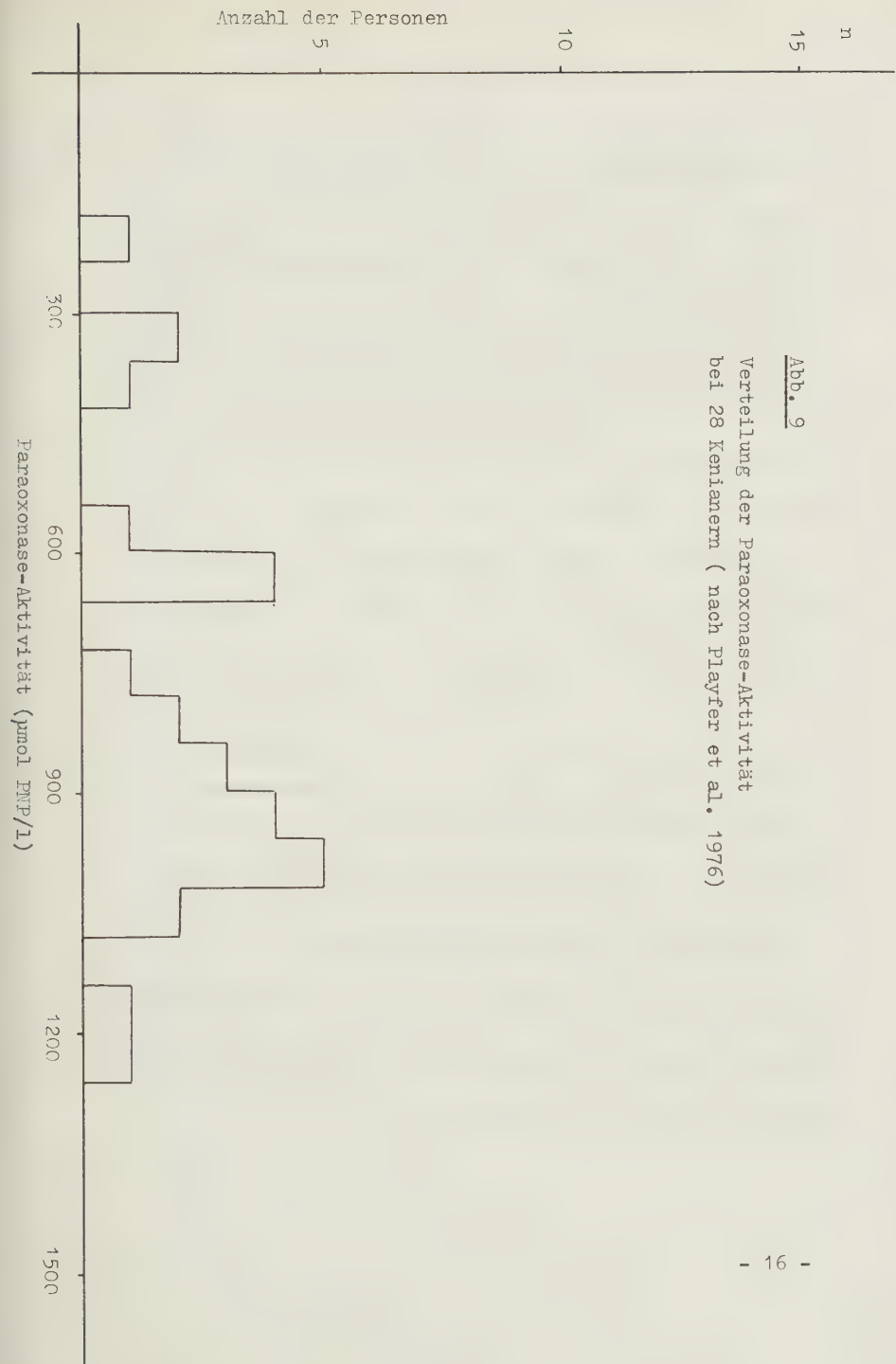


Abb. 8 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität bei 249 Chinesen (nach Playfer et al. 1976)

Abb. 9  
Verteilung der Paraoxonase-Aktivität  
bei 28 Kenianern ( nach Playfer et al. 1976 )



## II. PROBLEMSTELLUNG

Die Untersuchungen von PLAYFER und Mitarbeitern (1976) über die Verteilung der Serum-Paraoxonase-Aktivität bei verschiedenen ethnischen Gruppen ließen es interessant erscheinen, auch andere Volksgruppen auf die Verteilung ihrer Paraoxonaseaktivität hin zu untersuchen. Dies sollte in der vorliegenden Arbeit für ein größeres japanisches Kollektiv erfolgen. Angehörige dieses Landes waren bisher noch nicht untersucht worden.

Die Untersuchung der Paraoxonaseaktivität erfolgte nach der Methode von KRISCH (1968), bei der das im Serum nach Zugabe von Paraoxon abgespaltene p-Nitrophenol spektrophotometrisch in einem kinetischen Test gemessen wird.

Da PLAYFER und Mitarbeiter (1976) an die Beteiligung weiterer Allele oder eigener Enzyme beim Paraoxonabbau im Serum anderer ethnischer Gruppen denken, sollte bei einem Teil des japanischen Kollektivs geprüft werden, ob eine von Westdeutschen bzw. Briten abweichende Aktivitätsverteilung gegebenenfalls auf höhere Anteile einer durch EDTA nicht hemmbaren, weiteren Serum-Paraoxonase zurückzuführen ist. Einen solchen durch EDTA nicht hemmbaren Anteil der menschlichen Serumparaoxonase hatten ERDÖS und BOGGS (1961) beobachtet.

Wie HECHTEL (1980) an je 5 westdeutschen Personen mit niedriger, mittlerer und hoher Paraoxonaseaktivität zeigen konnte, bewirkt die Anwesenheit von  $10^{-3}$  m EDTA (Äthylendiamintetraessigsäure) im Meßansatz nach KRISCH (1968) einen Abfall der Paraoxon-hydrolysierenden Aktivität auf einen mit EDTA nicht hemmbaren Anteil von etwa 20 - 45 U/l, wobei zwischen den drei Aktivitätsgruppen kein Unterschied festzustellen war.

### III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

#### 1. Probanden

Es handelte sich insgesamt um 512 Japaner im Alter von 1 bis 86 Jahren, die in der Gegend von Osaka, Japan (Abb. 10) beheimatet waren. Darunter waren 232 Männer und 280 Frauen. 276 der Probanden waren gesund, bei 236 handelte es sich um Patienten mit inneren Krankheiten (siehe Tab. 1), die bei der Blutentnahme noch nicht alle bekannt waren.

In Tabelle 1 übersteigt die Anzahl der Krankheiten die Anzahl der Patienten, weil einzelne Probanden an mehreren Krankheiten litten.

#### 2. Gewinnung des Serums

Den Probanden wurde mit Monovetten aus der Armvene Blut entnommen. Nach Eintreten der Gerinnung wurde durch Zentrifugieren das Serum abgetrennt.

#### 3. Aufbewahrung und Transport der Serumproben

Die Serumproben wurden zunächst 1 - 2 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Während des Flugtransportes von Osaka nach Erlangen wurden die Serumproben zusammen mit Eis in Styroporbehältern gehalten, so daß die Temperatur immer zwischen 2° und 4° C lag.

417 der Seren wurden innerhalb eines Zeitraumes von 5 - 8

# Japans geographische Lage

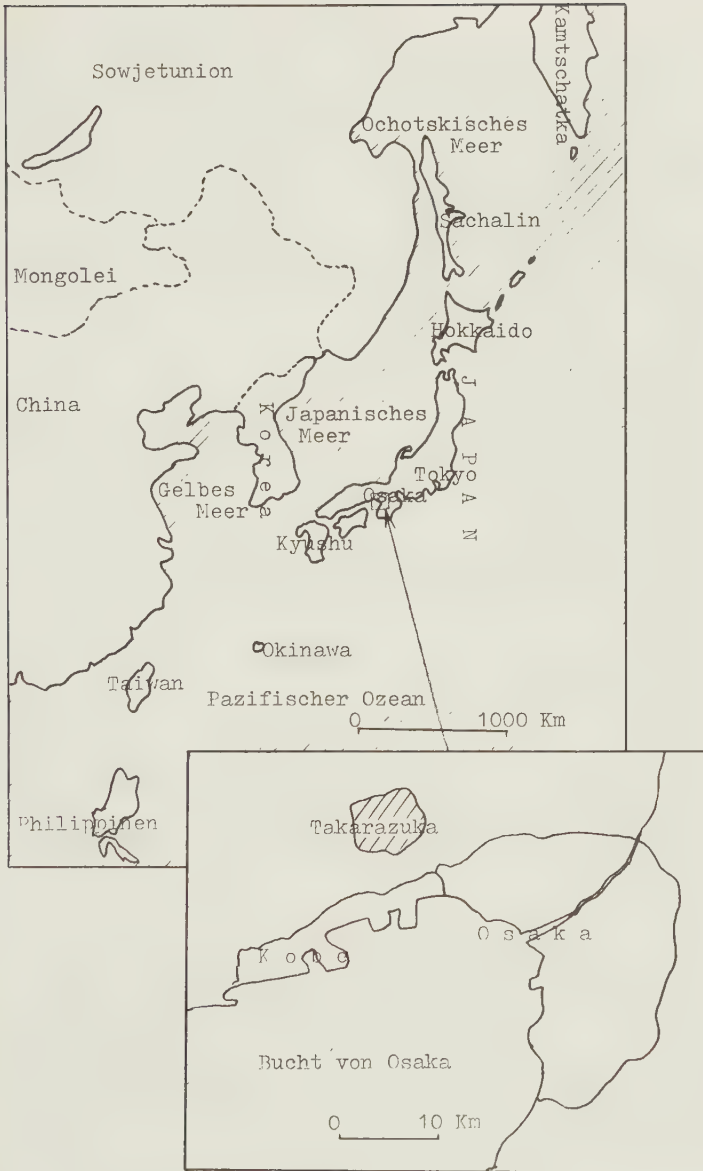


Abb. 10 Heimatort der 512 untersuchten japanischen Probanden

| Krankheiten               | Patientenzahl |
|---------------------------|---------------|
| Herzinsuffizienz          | 18            |
| Hypertonus                | 16            |
| Hepatopathie              | 15            |
| Ulcus ventr. bzw. duodeni | 8             |
| Asthma bronchiale         | 8             |
| Diabetes mellitus         | 7             |
| Magenkarzinom             | 4             |
| Angina pectoris           | 4             |
| Kolitis ulcerosa          | 3             |
| Chronische Anämie         | 3             |
| Appendizitis              | 3             |
| Tumormetastase            | 3             |
| Rheumatismus              | 3             |
| Lungentuberkulose         | 2             |
| Niereninsuffizienz        | 2             |
| Nephritis                 | 2             |
| Enteritis                 | 1             |
| Nephrolithiasis           | 1             |
| Ösophagusvarizenblutung   | 1             |
| Gastritis                 | 1             |
| Angina                    | 1             |
| Rectumcarzinom            | 1             |
| Parotitis epidemica       | 1             |
| Arthritis                 | 1             |
| Divertikulitis            | 1             |
| Lues                      | 1             |
| Ileus, N.n. Appendektomie | 1             |
| Osteomyelitis             | 1             |
| Ischialgie                | 1             |
| Pneumonie                 | 1             |
| Dumpingsyndrom            | 1             |
| Cholelithiasis            | 1             |
| Peritonitis               | 1             |

---

insgesamt 110

Tagen nach der Blutentnahme mit dem Verfahren nach KRISCH (1968) auf ihre Paraoxonaseaktivität untersucht. 95 der Seren wurden bei Ankunft in Erlangen auf  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren und erst am Tag vor der Messung aufgetaut. Wie vergleichende Untersuchungen ergaben, trat bei dieser Behandlung kein Aktivitätsverlust ein (siehe Seite 47).

#### 4. Messung der Aktivität

Die Messung der Paraoxonaseaktivität erfolgte nach KRISCH (1968).

##### a) Messung der Paraoxonaseaktivität ohne Zusatz von EDTA

Zunächst wurde für alle Seren die Aktivität des Enzyms auf folgende Weise ermittelt:

#### Lösungen

##### 0,1 m Glycin-Natronlauge-Puffer (pH 11,2)

7,507 g Glycin abwiegen, etwa 900 ml dest. Wasser zugeben.

Solange mit dem Magnetrührer rühren, bis alles gelöst ist.

Unter ständigem Rühren einige Tropfen 35 %ige Natronlauge zugeben, bis - mit pH-Meter geprüft - ein pH-Wert von 11,2 eingestellt ist.

Dann die Lösung mit dest. Wasser auf 1000 ml auffüllen.

### Trispuffer (pH 8,0)

12,114 g TRIS (=Tris-hydroxymethyl-amino-methan) abwiegen, etwa 900 ml dest. Wasser zugeben.

Solange mit dem Magnetrührer rühren, bis alles TRIS gelöst ist.

Unter ständigem Rühren einige Tropfen 37 % HCl zugeben, bis - mit pH-Meter geprüft - ein pH-Wert von 8,0 eingestellt ist.

Dann wird die Lösung mit dest. Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

### E 600-Stammlösung

$(1,2 \cdot 10^{-2} \text{ m in } 0,1 \text{ m Trispuffer pH } 8,0)$

0,26 ml E 600 (Paraoxon) in 100 ml Trispuffer (pH 8,0) geben, durch etwa 5 - 10 Minuten mechanisches Schütteln (Mischgerät) mischen.

### E 600-Gebrauchslösung

Die E 600-Stammlösung wird zum Gebrauch jeweils 1 : 5 mit dest. Wasser verdünnt.

z.B. 10 ml E 600-Stammlösung +  
40 ml dest. Wasser

### Serum-Verdünnung

Für die Bestimmung wurde das Serum 1 : 5 mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnt.

z.B. 1 ml Serum + 4 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung

Die Lösungen in entsprechenden Mengen (z.B. je 3,3 ml Glycin-Natronlauge-Puffer pH 11,2) wurden in Reagenzgläsern im Wasserbad auf 25° C gebracht.

#### Ansatz

In ein Reagenzglas werden pipettiert:

3,3 ml Glycin-Natronlauge-Puffer (pH 11,2)

0,5 ml 1 : 5 verdünntes Serum

1,0 ml E 600-Gebrauchslösung

Nach Durchmischen wird ein Anteil der Lösung in eine Küvette (Schichtdicke 1 cm) eingegossen.

#### Messung

Nach Durchmischen mit einem unten abgeflachten Glasstab wird in Abständen von 30 Sekunden die Extinktion bei 405 nm und  $t = 25^{\circ}$  am Photometer abgelesen.

Ausgewertet wird die Extinktionsdifferenz 180 s minus 30 s.

Vom Messwert wird der unter entsprechenden Bedingungen gemessene Leerwert (statt Serum 0,9 %ige Kochsalzlösung) abgezogen.

#### Berechnung

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenzen in nMol wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol (in Glycin-NaOH-Puffer pH 11,2) bei 405 nm  $= 18,05 \cdot 10^6 \text{ cm}^2 \cdot \text{Mol}^{-1}$  zugrunde gelegt.

10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten danach bei  $d = 1$  cm und  $\lambda = 405$  nm eine Extinktion von 0,1805.

Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf ml Serum durch Multiplikation mit 10), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 Min. durch Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens (= 4,8 ml, Multiplikation mit 4,8) errechnet sich die Aktivität nach folgender Formel:

$$\begin{aligned}\text{Aktivität} &= \frac{\Delta E \cdot 10 \cdot 4,8 \cdot 10}{0,1805 \cdot 2,5} \\ &= \Delta E \cdot 1063 \text{ (U/l)}\end{aligned}$$

b) Messung der Paraoxonaseaktivität in Gegenwart von EDTA

Es wurde in der gleichen Weise vorgegangen wie unter a) beschrieben, jedoch enthielt der Glycin-NaOH-Puffer (pH 11,2) EDTA in einer Konzentration von  $10^{-3}$  m.

Zur Untersuchung gelangten 35 der japanischen Seren mit unterschiedlicher Gesamtaktivität von 25 bis 482 U/l.

5. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung der Serumpa-  
roxonase nach KRISCH (1968) ohne EDTA-Zusatz bei allen  
512 japanischen Probanden, geordnet nach steigender Ak-  
tivität, sind in Tab. 2 wiedergegeben. Diese Tabelle

enthält weiter das Alter der Probanden, ihr Geschlecht, Angaben darüber, ob es sich um gesunde Personen oder um Patienten handelte, sowie über die Vorgeschichte des Serums (eingefroren oder nicht).

In der folgenden Tabelle 3 sind die nach EDTA-Zusatz verbleibenden Restaktivitäten zusammen mit den Ausgangsaktivitäten für 35 der japanischen Probanden wiedergegeben.

Tab.2 Aktivität der Serum-Paraoxonase bei 512 japanischen  
Probanden,geordnet nach steigender Aktivität  
(\* = Aufbewahrung der Serumprobe in gefrorenem Zustand)

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht<br>männl.=1<br>weibl.=2 | gesund=1<br>krank =0 | *gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 1        | A.M. | 85    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 23.27                    |
| 2        | Y.W. | 52    | 1                                  | 0                    | 2                                  | 25.25                    |
| 3        | M.I. | 64    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 31.46                    |
| 4        | A.I. | 54    | 2                                  | 0                    | 2                                  | 31.92                    |
| 5        | K.S. | 80    | 1                                  | 1                    | 1                                  | 37.12                    |
| 6        | Y.K. | 18    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 38.08                    |
| 7        | Y.K. | 71    | 2                                  | 0                    | 2                                  | 38.09                    |
| 8        | K.K. | 56    | 1                                  | 0                    | 2                                  | 38.97                    |
| 9        | S.T. | 64    | 2                                  | 0                    | 1                                  | 39.42                    |
| 10       | T.H. | 39    | 2                                  | 0                    | 2                                  | 40.29                    |
| 11       | Y.O. | 42    | 1                                  | 0                    | 2                                  | 41.62                    |
| 12       | S.H. | 19    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 45.17                    |
| 13       | H.I. | 33    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 46.08                    |
| 14       | S.K. | 67    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 46.08                    |
| 15       | Y.S. | 30    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 47.83                    |
| 16       | U.K. | 12    | 1                                  | 0                    | 2                                  | 50.92                    |
| 17       | O.Y. | 51    | 1                                  | 0                    | 2                                  | 51.79                    |
| 18       | K.T. | 41    | 1                                  | 0                    | 2                                  | 51.79                    |
| 19       | K.U. | 37    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 52.25                    |
| 20       | Y.M. | 9     | 2                                  | 1                    | 2                                  | 53.92                    |
| 21       | T.I. | 65    | 2                                  | 0                    | 2                                  | 54.92                    |
| 22       | H.Y. | 55    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 54.92                    |
| 23       | H.I. | 30    | 1                                  | 1                    | 2                                  | 55.33                    |
| 24       | S.U. | 38    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 55.79                    |
| 25       | K.S. | 49    | 2                                  | 0                    | 2                                  | 56.69                    |
| 26       | T.N. | 30    | 1                                  | 0                    | 2                                  | 57.58                    |
| 27       | O.I. | 8     | 2                                  | 0                    | 2                                  | 58.02                    |
| 28       | H.H. | 60    | 2                                  | 1                    | 2                                  | 58.46                    |
| 29       | S.K. | 30    | 1                                  | 1                    | 2                                  | 59.33                    |
| 30       | Y.O. | 52    | 1                                  | 1                    | 2                                  | 59.35                    |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht<br>männl.=1<br>weibl.=2 | gesund=1 | gefroren=1 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------------------------------|----------|------------|--------------------------|
|          |      |       |                                    | krank =0 | nicht      |                          |
|          |      |       |                                    |          | gefroren=2 |                          |
| 31       | S.T. | 10    | 2                                  | 1        | 2          | 59.42                    |
| 32       | S.N. | 39    | 2                                  | 1        | 1          | 60.21                    |
| 33       | A.T. | 26    | 1                                  | 1        | 2          | 61.54                    |
| 34       | S.N. | 54    | 2                                  | 0        | 1          | 62.62                    |
| 35       | Z.M. | 40    | 2                                  | 1        | 2          | 63.78                    |
| 36       | T.F. | 55    | 2                                  | 0        | 2          | 63.78                    |
| 37       | K.T. | 72    | 2                                  | 0        | 1          | 63.79                    |
| 38       | F.K. | 83    | 1                                  | 0        | 2          | 63.79                    |
| 39       | T.S. | 29    | 1                                  | 1        | 2          | 63.79                    |
| 40       | K.Y. | 48    | 2                                  | 1        | 2          | 64.25                    |
| 41       | T.K. | 32    | 2                                  | 1        | 2          | 64.67                    |
| 42       | I.H. | 28    | 1                                  | 0        | 2          | 64.67                    |
| 43       | T.K. | 37    | 1                                  | 0        | 2          | 64.67                    |
| 44       | O.F. | 30    | 2                                  | 1        | 1          | 65.08                    |
| 45       | Y.O. | 48    | 1                                  | 1        | 2          | 65.12                    |
| 46       | H.N. | 62    | 1                                  | 0        | 2          | 65.12                    |
| 47       | M.K. | 72    | 1                                  | 0        | 2          | 65.54                    |
| 48       | Y.M. | 32    | 1                                  | 0        | 2          | 66.44                    |
| 49       | H.M. | 50    | 1                                  | 1        | 1          | 67.29                    |
| 50       | K.H. | 57    | 2                                  | 0        | 2          | 67.29                    |
| 51       | S.M. | 63    | 1                                  | 1        | 2          | 67.32                    |
| 52       | A.O. | 80    | 2                                  | 0        | 1          | 68.17                    |
| 53       | R.W. | 73    | 2                                  | 0        | 1          | 68.21                    |
| 54       | T.H. | 51    | 1                                  | 0        | 2          | 69.09                    |
| 55       | Y.G. | 66    | 1                                  | 0        | 2          | 71.12                    |
| 56       | M.T. | 39    | 1                                  | 0        | 2          | 71.75                    |
| 57       | H.P. | 32    | 1                                  | 0        | 2          | 72.64                    |
| 58       | T.K. | 72    | 1                                  | 0        | 1          | 74.41                    |
| 59       | R.G. | 67    | 2                                  | 1        | 2          | 75.29                    |
| 60       | N.V. | 76    | 2                                  | 0        | 2          | 75.29                    |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht<br>männl.=1<br>weibl.=2 | gesund=1 | gefroren=1 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------------------------------|----------|------------|--------------------------|
|          |      |       |                                    | krank =0 | nicht      |                          |
|          |      |       |                                    |          | gefroren=2 |                          |
| 61       | M.S. | 55    | 1                                  | 1        | 2          | 75.30                    |
| 62       | M.K. | 73    | 2                                  | 0        | 2          | 75.71                    |
| 63       | H.F. | 56    | 2                                  | 0        | 2          | 77.96                    |
| 64       | M.K. | 1     | 1                                  | 0        | 2          | 78.84                    |
| 65       | S.W. | 51    | 1                                  | 0        | 2          | 79.72                    |
| 66       | K.T. | 73    | 2                                  | 0        | 2          | 79.77                    |
| 67       | T.T. | 30    | 2                                  | 0        | 2          | 80.17                    |
| 68       | R.H. | 59    | 1                                  | 1        | 1          | 80.58                    |
| 69       | S.N. | 69    | 1                                  | 0        | 2          | 85.92                    |
| 70       | A.T. | 33    | 2                                  | 1        | 1          | 86.37                    |
| 71       | K.K. | 69    | 1                                  | 0        | 1          | 89.47                    |
| 72       | M.N. | 73    | 2                                  | 0        | 2          | 91.24                    |
| 73       | T.N. | 70    | 1                                  | 0        | 2          | 93.07                    |
| 74       | K.K. | 53    | 2                                  | 0        | 1          | 93.90                    |
| 75       | G.T. | 19    | 2                                  | 1        | 2          | 93.90                    |
| 76       | A.B. | 78    | 2                                  | 0        | 2          | 94.75                    |
| 77       | M.A. | 11    | 2                                  | 0        | 2          | 95.67                    |
| 78       | S.M. | 41    | 2                                  | 1        | 2          | 96.77                    |
| 79       | S.N. | 72    | 2                                  | 0        | 2          | 97.00                    |
| 80       | H.S. | 67    | 1                                  | 0        | 2          | 97.92                    |
| 81       | S.M. | 36    | 1                                  | 1        | 2          | 98.33                    |
| 82       | T.H. | 2     | 1                                  | 0        | 2          | 100.10                   |
| 83       | S.H. | 56    | 1                                  | 1        | 2          | 102.29                   |
| 84       | R.F. | 57    | 1                                  | 1        | 1          | 102.75                   |
| 85       | F.M. | 70    | 2                                  | 0        | 2          | 103.62                   |
| 86       | Y.S. | 58    | 2                                  | 0        | 2          | 104.50                   |
| 87       | K.M. | 37    | 1                                  | 1        | 1          | 104.52                   |
| 88       | N.K. | 20    | 1                                  | 1        | 2          | 104.52                   |
| 89       | T.O. | 67    | 2                                  | 0        | 1          | 106.29                   |
| 90       | Y.F. | 41    | 2                                  | 1        | 2          | 106.29                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht |          | gesund=1 | gefroren=1 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------|----------|----------|------------|--------------------------|
|          |      |       | männl.=1   | krank =0 | nicht    | gefroren=2 |                          |
|          |      |       | weibl.=2   |          |          |            |                          |
| 91       | S.K. | 67    | 1          |          | 1        | 2          | 107.08                   |
| 92       | K.I. | 52    | 2          |          | 1        | 2          | 107.62                   |
| 93       | H.H. | 7     | 2          |          | 0        | 2          | 108.07                   |
| 94       | S.T. | 72    | 2          |          | 0        | 2          | 108.50                   |
| 95       | T.H. | 60    | 1          |          | 0        | 2          | 110.73                   |
| 96       | H.H. | 48    | 2          |          | 0        | 1          | 111.62                   |
| 97       | K.T. | 67    | 2          |          | 0        | 2          | 111.62                   |
| 98       | S.H. | 84    | 1          |          | 0        | 1          | 112.50                   |
| 99       | F.H. | 20    | 2          |          | 0        | 2          | 113.37                   |
| 100      | Y.O. | 78    | 2          |          | 1        | 2          | 113.37                   |
| 101      | A.S. | 72    | 2          |          | 1        | 2          | 113.38                   |
| 102      | K.V. | 62    | 1          |          | 0        | 1          | 114.27                   |
| 103      | N.M. | 48    | 1          |          | 0        | 1          | 114.27                   |
| 104      | K.N. | 31    | 2          |          | 0        | 1          | 116.04                   |
| 105      | H.K. | 67    | 1          |          | 0        | 2          | 116.92                   |
| 106      | F.K. | 60    | 1          |          | 0        | 2          | 116.96                   |
| 107      | Y.Y. | 51    | 1          |          | 1        | 2          | 117.37                   |
| 108      | R.Y. | 51    | 2          |          | 1        | 2          | 117.37                   |
| 109      | K.Y. | 26    | 2          |          | 0        | 2          | 117.40                   |
| 110      | R.Y. | 74    | 2          |          | 1        | 2          | 118.70                   |
| 111      | H.T. | 36    | 2          |          | 1        | 2          | 120.00                   |
| 112      | Y.Y. | 50    | 2          |          | 1        | 2          | 120.47                   |
| 113      | E.I. | 50    | 1          |          | 1        | 2          | 120.50                   |
| 114      | E.K. | 70    | 2          |          | 1        | 2          | 120.92                   |
| 115      | Y.J. | 69    | 1          |          | 0        | 2          | 121.33                   |
| 116      | H.Y. | 62    | 1          |          | 0        | 1          | 121.37                   |
| 117      | T.J. | 31    | 2          |          | 0        | 2          | 122.67                   |
| 118      | S.H. | 28    | 2          |          | 1        | 2          | 123.13                   |
| 119      | H.F. | 47    | 1          |          | 0        | 2          | 123.59                   |
| 120      | R.M. | 20    | 2          |          | 1        | 2          | 124.07                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | geschlecht<br>männl.=1<br>weibl.=2 | gesund=1<br>krank =0 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 121      | M.H. | 49    | 2                                  | 0                    | 1                                 | 125.33                   |
| 122      | H.S. | 48    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 125.75                   |
| 123      | K.W. | 59    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 125.75                   |
| 124      | H.Y. | 65    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 125.83                   |
| 125      | Y.N. | 30    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 126.21                   |
| 126      | T.D. | 41    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 126.21                   |
| 127      | T.H. | 60    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 126.67                   |
| 128      | K.H. | 65    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 127.54                   |
| 129      | N.T. | 60    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 127.56                   |
| 130      | M.T. | 44    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 127.56                   |
| 131      | M.O. | 73    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 128.00                   |
| 132      | H.T. | 39    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 128.43                   |
| 133      | H.Z. | 34    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 128.46                   |
| 134      | F.S. | 51    | 2                                  | 1                    | 1                                 | 128.87                   |
| 135      | T.N. | 23    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 129.33                   |
| 136      | T.A. | 65    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 130.21                   |
| 137      | S.M. | 32    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 130.21                   |
| 138      | H.S. | 46    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 131.12                   |
| 139      | S.I. | 43    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 132.42                   |
| 140      | S.W. | 44    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 132.46                   |
| 141      | M.Y. | 5     | 1                                  | 0                    | 2                                 | 133.29                   |
| 142      | G.T. | 33    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 133.79                   |
| 143      | N.B. | 68    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 134.17                   |
| 144      | H.H. | 32    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 134.65                   |
| 145      | S.M. | 30    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 135.08                   |
| 146      | Y.T. | 44    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 135.53                   |
| 147      | Y.Y. | 80    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 135.96                   |
| 148      | Y.S. | 77    | 1                                  | 1                    | 1                                 | 136.42                   |
| 149      | H.I. | 86    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 136.42                   |
| 150      | M.U. | 80    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 136.87                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht | gesund=1<br>männl.=1<br>weibl.=2 | krank =0 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------|----------------------------------|----------|-----------------------------------|--------------------------|
| 151      | K.Y. | 28    | 1          | 1                                |          | 2                                 | 137.29                   |
| 152      | T.O. | 23    | 2          | 1                                |          | 2                                 | 137.75                   |
| 153      | H.M. | 33    | 1          | 1                                |          | 2                                 | 138.19                   |
| 154      | H.Y. | 39    | 1          | 0                                |          | 2                                 | 138.21                   |
| 155      | A.Y. | 65    | 1          | 0                                |          | 2                                 | 139.08                   |
| 156      | H.I. | 69    | 1          | 0                                |          | 2                                 | 139.08                   |
| 157      | A.I. | 65    | 2          | 1                                |          | 2                                 | 139.54                   |
| 158      | K.K. | 71    | 1          | 0                                |          | 2                                 | 139.95                   |
| 159      | H.I. | 52    | 1          | 1                                |          | 2                                 | 139.96                   |
| 160      | K.M. | 48    | 1          | 1                                |          | 2                                 | 139.96                   |
| 161      | Y.A. | 50    | 2          | 0                                |          | 2                                 | 141.29                   |
| 162      | T.H. | 62    | 1          | 0                                |          | 2                                 | 141.71                   |
| 163      | K.I. | 42    | 2          | 0                                |          | 2                                 | 142.62                   |
| 164      | M.H. | 69    | 2          | 1                                |          | 2                                 | 143.50                   |
| 165      | S.I. | 29    | 2          | 1                                |          | 1                                 | 143.92                   |
| 166      | M.F. | 42    | 1          | 1                                |          | 2                                 | 144.37                   |
| 167      | T.F. | 41    | 1          | 1                                |          | 2                                 | 145.25                   |
| 168      | M.T. | 19    | 2          | 1                                |          | 2                                 | 145.27                   |
| 169      | M.N. | 41    | 2          | 1                                |          | 2                                 | 145.71                   |
| 170      | Y.H. | 77    | 2          | 0                                |          | 2                                 | 145.71                   |
| 171      | K.N. | 53    | 1          | 0                                |          | 2                                 | 145.72                   |
| 172      | K.F. | 56    | 1          | 0                                |          | 2                                 | 146.16                   |
| 173      | Y.F. | 19    | 2          | 0                                |          | 2                                 | 146.17                   |
| 174      | M.K. | 72    | 2          | 0                                |          | 2                                 | 146.66                   |
| 175      | S.K. | 32    | 1          | 1                                |          | 2                                 | 147.05                   |
| 176      | K.U. | 18    | 2          | 1                                |          | 2                                 | 147.05                   |
| 177      | M.K. | 36    | 2          | 0                                |          | 2                                 | 147.50                   |
| 178      | M.U. | 85    | 1          | 1                                |          | 1                                 | 147.92                   |
| 179      | S.Z. | 60    | 2          | 0                                |          | 1                                 | 147.92                   |
| 180      | K.T. | 27    | 1          | 1                                |          | 2                                 | 147.92                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht<br>männl.=1<br>weibl.=2 | gesund=1<br>krank =0 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 181      | M.K. | 40    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 150.58                   |
| 182      | A.A. | 68    | 2                                  | 0                    | 1                                 | 150.98                   |
| 183      | T.S. | 60    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 151.04                   |
| 184      | H.N. | 50    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 151.04                   |
| 185      | M.M. | 48    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 151.46                   |
| 186      | S.Z. | 83    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 151.47                   |
| 187      | S.T. | 65    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 151.47                   |
| 188      | S.N. | 77    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 152.37                   |
| 189      | M.T. | 38    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 152.37                   |
| 190      | Y.M. | 59    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 152.81                   |
| 191      | K.K. | 50    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 153.25                   |
| 192      | K.K. | 20    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 154.58                   |
| 193      | Y.U. | 38    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 155.02                   |
| 194      | T.K. | 47    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 155.46                   |
| 195      | S.K. | 70    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 155.47                   |
| 196      | E.K. | 69    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 156.33                   |
| 197      | Y.N. | 44    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 156.79                   |
| 198      | T.N. | 84    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 156.79                   |
| 199      | S.K. | 85    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 157.23                   |
| 200      | K.K. | 34    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 157.25                   |
| 201      | K.M. | 32    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 157.67                   |
| 202      | N.U. | 11    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 158.57                   |
| 203      | F.O. | 76    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 159.45                   |
| 204      | S.M. | 58    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 160.33                   |
| 205      | M.F. | 52    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 160.75                   |
| 206      | E.Y. | 11    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 161.25                   |
| 207      | H.S. | 21    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 162.54                   |
| 208      | I.N. | 41    | 2                                  | 0                    | 1                                 | 163.00                   |
| 209      | K.T. | 77    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 164.29                   |
| 210      | T.O. | 34    | 2                                  | 0                    | 1                                 | 164.33                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht | gesund=1 | gefroren=1 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------|----------|------------|--------------------------|
|          |      |       |            | krank =0 | nicht      |                          |
|          |      |       |            | weibl.=2 | gefroren=2 |                          |
| 211      | T.A. | 67    | 2          | 0        | 2          | 164.77                   |
| 212      | M.T. | 19    | 2          | 1        | 2          | 164.77                   |
| 213      | K.I. | 47    | 2          | 1        | 2          | 164.77                   |
| 214      | T.S. | 32    | 2          | 1        | 2          | 164.77                   |
| 215      | M.N. | 33    | 1          | 0        | 1          | 165.65                   |
| 216      | T.Y. | 51    | 2          | 1        | 2          | 165.67                   |
| 217      | S.F. | 62    | 2          | 0        | 2          | 165.67                   |
| 218      | M.T. | 46    | 1          | 1        | 1          | 166.08                   |
| 219      | Y.Y. | 68    | 1          | 1        | 2          | 166.08                   |
| 220      | N.U. | 44    | 2          | 1        | 2          | 166.50                   |
| 221      | K.U. | 40    | 1          | 1        | 2          | 166.54                   |
| 222      | H.T. | 6     | 2          | 0        | 2          | 167.42                   |
| 223      | T.T. | 19    | 2          | 1        | 2          | 168.29                   |
| 224      | T.S. | 21    | 1          | 1        | 2          | 168.33                   |
| 225      | S.S. | 78    | 2          | 0        | 2          | 169.17                   |
| 226      | S.D. | 32    | 1          | 0        | 2          | 169.19                   |
| 227      | T.U. | 84    | 1          | 0        | 1          | 169.62                   |
| 228      | M.O. | 40    | 1          | 0        | 2          | 169.62                   |
| 229      | M.K. | 41    | 1          | 0        | 2          | 170.08                   |
| 230      | S.M. | 78    | 2          | 0        | 2          | 171.37                   |
| 231      | K.S. | 28    | 1          | 0        | 2          | 171.42                   |
| 232      | S.M. | 38    | 1          | 1        | 2          | 171.85                   |
| 233      | A.N. | 44    | 2          | 1        | 2          | 172.73                   |
| 234      | K.D. | 74    | 2          | 0        | 1          | 172.75                   |
| 235      | A.Y. | 42    | 1          | 1        | 1          | 173.17                   |
| 236      | S.M. | 51    | 2          | 0        | 2          | 173.62                   |
| 237      | A.K. | 26    | 2          | 1        | 2          | 173.62                   |
| 238      | U.M. | 10    | 2          | 1        | 2          | 173.62                   |
| 239      | M.H. | 55    | 2          | 0        | 2          | 173.62                   |
| 240      | K.K. | 48    | 2          | 1        | 2          | 173.62                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht | gesund=1<br>krank =0<br>weibl.=2 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 241      | G.A. | 62    | 2          | 1                                | 2                                 | 174.96                   |
| 242      | O.S. | 69    | 1          | 0                                | 2                                 | 175.54                   |
| 243      | O.T. | 67    | 1          | 0                                | 1                                 | 175.83                   |
| 244      | O.A. | 74    | 1          | 0                                | 2                                 | 176.28                   |
| 245      | O.K. | 18    | 2          | 1                                | 2                                 | 176.28                   |
| 246      | S.O. | 47    | 2          | 1                                | 2                                 | 176.50                   |
| 247      | O.Y. | 19    | 2          | 1                                | 2                                 | 176.72                   |
| 248      | S.T. | 62    | 2          | 0                                | 2                                 | 176.75                   |
| 249      | I.Y. | 53    | 1          | 0                                | 1                                 | 178.50                   |
| 250      | A.T. | 70    | 2          | 1                                | 2                                 | 179.82                   |
| 251      | M.A. | 41    | 2          | 0                                | 2                                 | 180.27                   |
| 252      | M.S. | 74    | 2          | 0                                | 2                                 | 180.70                   |
| 253      | S.O. | 21    | 2          | 1                                | 2                                 | 181.15                   |
| 254      | T.K. | 77    | 1          | 1                                | 2                                 | 181.58                   |
| 255      | Y.I. | 69    | 1          | 1                                | 2                                 | 181.58                   |
| 256      | M.M. | 62    | 1          | 0                                | 2                                 | 181.60                   |
| 257      | H.N. | 63    | 1          | 1                                | 1                                 | 181.97                   |
| 258      | O.Z. | 50    | 1          | 0                                | 2                                 | 182.00                   |
| 259      | O.F. | 61    | 1          | 0                                | 1                                 | 182.12                   |
| 260      | H.Y. | 69    | 2          | 0                                | 2                                 | 182.92                   |
| 261      | K.F. | 18    | 2          | 1                                | 2                                 | 183.27                   |
| 262      | D.S. | 20    | 2          | 1                                | 2                                 | 183.37                   |
| 263      | S.K. | 56    | 1          | 0                                | 2                                 | 185.12                   |
| 264      | Y.K. | 25    | 1          | 1                                | 2                                 | 186.91                   |
| 265      | M.M. | 27    | 1          | 1                                | 2                                 | 186.92                   |
| 266      | I.M. | 65    | 2          | 0                                | 2                                 | 186.92                   |
| 267      | I.G. | 68    | 2          | 1                                | 2                                 | 187.79                   |
| 268      | N.H. | 40    | 1          | 0                                | 2                                 | 187.80                   |
| 269      | I.N. | 63    | 1          | 0                                | 2                                 | 187.81                   |
| 270      | I.I. | 71    | 2          | 0                                | 2                                 | 188.68                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht | gesund=1 | gefroren=1 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------|----------|------------|--------------------------|
|          |      |       | männl.=1   | krank =0 | nicht      |                          |
|          |      |       | weibl.=2   |          | gefroren=2 |                          |
| 271      | K.S. | 27    | 2          | 1        | 2          | 189.08                   |
| 272      | M.S. | 69    | 1          | 1        | 1          | 189.54                   |
| 273      | I.K. | 50    | 1          | 1        | 2          | 189.57                   |
| 274      | I.K. | 19    | 2          | 1        | 2          | 190.87                   |
| 275      | O.M. | 65    | 2          | 0        | 2          | 191.33                   |
| 276      | M.F. | 32    | 1          | 0        | 1          | 192.22                   |
| 277      | N.T. | 53    | 1          | 1        | 2          | 192.22                   |
| 278      | O.T. | 13    | 1          | 1        | 2          | 192.25                   |
| 279      | K.S. | 24    | 1          | 1        | 2          | 192.67                   |
| 280      | K.K. | 29    | 2          | 0        | 1          | 193.11                   |
| 281      | T.S. | 32    | 2          | 0        | 2          | 193.12                   |
| 282      | I.T. | 48    | 1          | 0        | 2          | 193.12                   |
| 283      | S.K. | 32    | 1          | 0        | 2          | 195.79                   |
| 284      | K.S. | 20    | 2          | 1        | 2          | 197.54                   |
| 285      | M.S. | 50    | 1          | 0        | 2          | 198.00                   |
| 286      | W.H. | 22    | 2          | 1        | 2          | 198.48                   |
| 287      | K.T. | 43    | 1          | 0        | 1          | 199.29                   |
| 288      | K.M. | 51    | 2          | 0        | 2          | 200.21                   |
| 289      | O.T. | 70    | 2          | 0        | 2          | 201.97                   |
| 290      | T.S. | 67    | 2          | 0        | 2          | 202.42                   |
| 291      | A.T. | 13    | 1          | 0        | 2          | 203.38                   |
| 292      | Y.M. | 76    | 2          | 1        | 2          | 204.22                   |
| 293      | T.A. | 42    | 1          | 0        | 2          | 205.04                   |
| 294      | S.M. | 41    | 2          | 0        | 1          | 205.50                   |
| 295      | I.S. | 56    | 2          | 1        | 2          | 207.28                   |
| 296      | N.S. | 65    | 1          | 1        | 2          | 207.28                   |
| 297      | S.M. | 65    | 1          | 1        | 2          | 208.17                   |
| 298      | A.K. | 19    | 2          | 1        | 2          | 209.92                   |
| 299      | S.K. | 79    | 2          | 0        | 2          | 209.92                   |
| 300      | O.K. | 62    | 2          | 1        | 1          | 210.75                   |

| Fall-Nr | Name | Alter | Geschlecht<br>männl.=1<br>weibl.=2 | gesund=1 | gefroren=1          | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|---------|------|-------|------------------------------------|----------|---------------------|--------------------------|
|         |      |       |                                    | krank =0 | nicht<br>gefroren=2 |                          |
| 301     | O.K. | 71    | 2                                  | 0        | 1                   | 210.79                   |
| 302     | M.N. | 20    | 2                                  | 1        | 2                   | 210.82                   |
| 303     | O.T. | 30    | 2                                  | 1        | 1                   | 211.67                   |
| 304     | M.T. | 44    | 1                                  | 0        | 2                   | 211.72                   |
| 305     | T.Y. | 60    | 1                                  | 1        | 2                   | 212.17                   |
| 306     | T.S. | 37    | 1                                  | 0        | 1                   | 212.58                   |
| 307     | K.Z. | 16    | 2                                  | 0        | 2                   | 212.58                   |
| 308     | A.Y. | 60    | 2                                  | 0        | 1                   | 213.04                   |
| 309     | S.K. | 69    | 2                                  | 0        | 2                   | 213.92                   |
| 310     | M.H. | 80    | 1                                  | 0        | 2                   | 213.93                   |
| 311     | K.H. | 69    | 1                                  | 0        | 2                   | 214.37                   |
| 312     | S.K. | 50    | 1                                  | 1        | 1                   | 215.25                   |
| 313     | O.T. | 68    | 2                                  | 1        | 2                   | 215.25                   |
| 314     | F.M. | 72    | 1                                  | 1        | 1                   | 215.67                   |
| 315     | Y.T. | 61    | 2                                  | 1        | 2                   | 216.14                   |
| 316     | S.T. | 32    | 1                                  | 0        | 2                   | 216.58                   |
| 317     | W.U. | 50    | 1                                  | 1        | 2                   | 217.03                   |
| 318     | K.S. | 67    | 1                                  | 0        | 1                   | 217.46                   |
| 319     | A.K. | 2     | 2                                  | 1        | 2                   | 217.47                   |
| 320     | S.A. | 9     | 2                                  | 0        | 2                   | 218.77                   |
| 321     | N.Y. | 60    | 2                                  | 0        | 2                   | 218.79                   |
| 322     | K.K. | 19    | 2                                  | 1        | 2                   | 218.80                   |
| 323     | N.Y. | 27    | 1                                  | 1        | 2                   | 219.67                   |
| 324     | W.R. | 18    | 2                                  | 1        | 2                   | 219.68                   |
| 325     | U.K. | 34    | 1                                  | 0        | 2                   | 219.68                   |
| 326     | B.M. | 50    | 2                                  | 1        | 2                   | 219.71                   |
| 327     | W.I. | 28    | 2                                  | 1        | 2                   | 220.57                   |
| 328     | N.R. | 20    | 2                                  | 1        | 2                   | 220.87                   |
| 329     | O.T. | 73    | 2                                  | 0        | 1                   | 221.04                   |
| 330     | M.Y. | 65    | 1                                  | 0        | 2                   | 221.46                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht           | gesund=1<br>krank =0 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|          |      |       | männl.=1<br>weibl.=2 |                      |                                   |                          |
| 331      | T.Y. | 65    | 2                    | 0                    | 2                                 | 222.34                   |
| 332      | M.H. | 32    | 2                    | 0                    | 2                                 | 222.34                   |
| 333      | K.S. | 53    | 2                    | 0                    | 2                                 | 222.34                   |
| 334      | I.S. | 71    | 2                    | 0                    | 1                                 | 223.67                   |
| 335      | O.S. | 70    | 1                    | 0                    | 1                                 | 223.67                   |
| 336      | D.K. | 42    | 2                    | 1                    | 2                                 | 223.69                   |
| 337      | K.A. | 58    | 1                    | 1                    | 1                                 | 224.12                   |
| 338      | F.F. | 56    | 2                    | 1                    | 2                                 | 225.42                   |
| 339      | K.E. | 58    | 1                    | 1                    | 2                                 | 225.87                   |
| 340      | M.T. | 28    | 2                    | 0                    | 2                                 | 225.89                   |
| 341      | B.F. | 40    | 1                    | 0                    | 2                                 | 226.77                   |
| 342      | K.E. | 8     | 1                    | 1                    | 2                                 | 226.77                   |
| 343      | S.K. | 29    | 1                    | 1                    | 2                                 | 227.62                   |
| 344      | S.F. | 61    | 1                    | 0                    | 2                                 | 228.54                   |
| 345      | H.T. | 71    | 1                    | 0                    | 2                                 | 229.00                   |
| 346      | M.H. | 44    | 1                    | 1                    | 2                                 | 229.43                   |
| 347      | F.T. | 74    | 2                    | 1                    | 2                                 | 229.43                   |
| 348      | O.N. | 43    | 1                    | 1                    | 2                                 | 229.46                   |
| 349      | I.Y. | 59    | 2                    | 0                    | 2                                 | 230.32                   |
| 350      | H.Y. | 74    | 2                    | 0                    | 2                                 | 230.79                   |
| 351      | T.M. | 56    | 1                    | 0                    | 2                                 | 231.21                   |
| 352      | Y.K. | 27    | 1                    | 1                    | 2                                 | 231.41                   |
| 353      | H.Y. | 81    | 1                    | 1                    | 1                                 | 232.08                   |
| 354      | K.K. | 18    | 2                    | 1                    | 2                                 | 232.09                   |
| 355      | T.T. | 46    | 1                    | 1                    | 2                                 | 232.96                   |
| 356      | M.Y. | 50    | 2                    | 1                    | 2                                 | 232.97                   |
| 357      | N.Y. | 37    | 1                    | 1                    | 2                                 | 237.40                   |
| 358      | H.M. | 23    | 1                    | 1                    | 2                                 | 237.83                   |
| 359      | N.D. | 40    | 2                    | 1                    | 2                                 | 238.29                   |
| 360      | I.M. | 69    | 1                    | 1                    | 1                                 | 239.17                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht           | gesund=1<br>krank =0 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|          |      |       | männl.=1<br>weibl.=2 |                      |                                   |                          |
| 361      | A.H. | 20    | 2                    | 1                    | 2                                 | 239.59                   |
| 362      | I.H. | 18    | 2                    | 1                    | 2                                 | 239.62                   |
| 363      | O.N. | 22    | 1                    | 1                    | 2                                 | 240.42                   |
| 364      | S.K. | 28    | 1                    | 1                    | 1                                 | 241.79                   |
| 365      | T.K. | 40    | 1                    | 1                    | 2                                 | 241.83                   |
| 366      | S.H. | 41    | 1                    | 1                    | 2                                 | 242.67                   |
| 367      | F.S. | 25    | 2                    | 0                    | 2                                 | 243.61                   |
| 368      | M.M. | 27    | 2                    | 1                    | 2                                 | 244.04                   |
| 369      | U.E. | 60    | 1                    | 1                    | 1                                 | 244.46                   |
| 370      | T.S. | 48    | 2                    | 1                    | 2                                 | 244.46                   |
| 371      | M.N. | 72    | 1                    | 0                    | 1                                 | 244.50                   |
| 372      | A.K. | 39    | 2                    | 1                    | 2                                 | 244.50                   |
| 373      | K.Y. | 83    | 2                    | 0                    | 2                                 | 246.25                   |
| 374      | Y.T. | 32    | 1                    | 1                    | 2                                 | 246.26                   |
| 375      | B.A. | 70    | 2                    | 1                    | 2                                 | 246.29                   |
| 376      | K.K. | 33    | 2                    | 1                    | 2                                 | 247.15                   |
| 377      | O.Y. | 18    | 2                    | 1                    | 2                                 | 247.59                   |
| 378      | S.T. | 25    | 1                    | 1                    | 2                                 | 248.92                   |
| 379      | N.Y. | 66    | 1                    | 1                    | 2                                 | 248.92                   |
| 380      | K.S. | 72    | 1                    | 1                    | 2                                 | 249.33                   |
| 381      | N.M. | 51    | 1                    | 0                    | 2                                 | 249.80                   |
| 382      | F.M. | 68    | 2                    | 0                    | 2                                 | 249.81                   |
| 383      | K.T. | 18    | 2                    | 1                    | 2                                 | 249.81                   |
| 384      | K.K. | 27    | 1                    | 1                    | 2                                 | 249.81                   |
| 385      | H.K. | 78    | 2                    | 0                    | 2                                 | 251.54                   |
| 386      | Y.K. | 56    | 2                    | 0                    | 2                                 | 251.57                   |
| 387      | H.O. | 18    | 1                    | 0                    | 2                                 | 251.57                   |
| 388      | Y.K. | 34    | 1                    | 1                    | 2                                 | 251.58                   |
| 389      | N.K. | 41    | 2                    | 1                    | 2                                 | 253.33                   |
| 390      | N.G. | 75    | 2                    | 1                    | 2                                 | 253.35                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht | gesund=1 | gefroren=1 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------|----------|------------|--------------------------|
|          |      |       | männl.=1   | krank =0 | nicht      |                          |
|          |      |       | weibl.=2   |          | gefroren=2 |                          |
| 391      | T.S. | 27    | 2          | 1        | 2          | 254.67                   |
| 392      | S.Y. | 48    | 1          | 0        | 1          | 255.12                   |
| 393      | F.I. | 35    | 2          | 1        | 2          | 256.01                   |
| 394      | I.T. | 59    | 2          | 1        | 2          | 256.46                   |
| 395      | S.S. | 76    | 1          | 1        | 1          | 256.87                   |
| 396      | A.H. | 22    | 2          | 1        | 2          | 256.87                   |
| 397      | A.Y. | 30    | 2          | 1        | 2          | 256.89                   |
| 398      | H.H. | 50    | 1          | 1        | 2          | 257.31                   |
| 399      | O.S. | 31    | 1          | 1        | 2          | 257.77                   |
| 400      | O.T. | 30    | 1          | 1        | 2          | 257.77                   |
| 401      | H.T. | 23    | 1          | 1        | 2          | 258.67                   |
| 402      | V.H. | 29    | 1          | 1        | 2          | 259.54                   |
| 403      | T.K. | 52    | 2          | 0        | 2          | 259.55                   |
| 404      | T.K. | 30    | 2          | 1        | 2          | 260.43                   |
| 405      | B.S. | 9     | 1          | 0        | 2          | 260.43                   |
| 406      | S.M. | 29    | 2          | 1        | 2          | 261.29                   |
| 407      | S.M. | 39    | 2          | 1        | 2          | 262.21                   |
| 408      | S.K. | 50    | 2          | 1        | 2          | 262.62                   |
| 409      | O.S. | 66    | 2          | 0        | 2          | 263.54                   |
| 410      | M.E. | 36    | 2          | 1        | 1          | 263.96                   |
| 411      | T.K. | 47    | 1          | 1        | 1          | 264.42                   |
| 412      | S.K. | 66    | 2          | 0        | 2          | 264.42                   |
| 413      | Y.Y. | 19    | 2          | 1        | 2          | 264.86                   |
| 414      | M.T. | 41    | 2          | 1        | 2          | 265.71                   |
| 415      | T.K. | 20    | 2          | 1        | 2          | 265.75                   |
| 416      | F.M. | 19    | 2          | 1        | 2          | 265.75                   |
| 417      | I.H. | 78    | 1          | 1        | 2          | 266.63                   |
| 418      | S.H. | 48    | 2          | 1        | 2          | 267.08                   |
| 419      | I.Y. | 71    | 2          | 0        | 2          | 267.52                   |
| 420      | K.S. | 74    | 1          | 0        | 2          | 267.97                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht<br>männl.=1<br>weibl.=2 | gesund=1<br>krank =0 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 421      | H.K. | 31    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 268.41                   |
| 422      | A.Y. | 77    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 270.18                   |
| 423      | N.T. | 41    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 270.18                   |
| 424      | Y.N. | 25    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 271.95                   |
| 425      | K.H. | 55    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 272.83                   |
| 426      | K.T. | 18    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 274.58                   |
| 427      | O.A. | 74    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 275.46                   |
| 428      | H.H. | 61    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 276.38                   |
| 429      | S.M. | 55    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 277.27                   |
| 430      | K.A. | 54    | 2                                  | 1                    | 1                                 | 277.71                   |
| 431      | T.K. | 64    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 278.15                   |
| 432      | H.S. | 60    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 279.50                   |
| 433      | O.V. | 60    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 279.92                   |
| 434      | M.H. | 34    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 280.35                   |
| 435      | Y.M. | 14    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 280.81                   |
| 436      | S.S. | 41    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 281.71                   |
| 437      | S.Y. | 35    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 282.58                   |
| 438      | M.M. | 65    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 283.04                   |
| 439      | Y.S. | 41    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 285.25                   |
| 440      | M.S. | 26    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 286.12                   |
| 441      | O.T. | 65    | 2                                  | 1                    | 1                                 | 287.00                   |
| 442      | O.S. | 24    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 287.00                   |
| 443      | M.T. | 39    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 287.00                   |
| 444      | M.M. | 72    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 287.04                   |
| 445      | O.E. | 38    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 287.92                   |
| 446      | P.M. | 53    | 1                                  | 1                    | 1                                 | 288.33                   |
| 447      | Y.L. | 52    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 288.78                   |
| 448      | Y.L. | 22    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 289.21                   |
| 449      | Y.L. | 33    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 290.08                   |
| 450      | Y.L. | 22    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 290.96                   |

| Fall-Nr. | Name | Alter | Geschlecht<br>männl.=1<br>weibl.=2 | gesund=1<br>krank =0 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| 451      | N.T. | 19    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 292.76                   |
| 452      | S.K. | 62    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 293.21                   |
| 453      | Y.S. | 71    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 293.67                   |
| 454      | T.Y. | 55    | 1                                  | 1                    | 1                                 | 295.04                   |
| 455      | Y.H. | 41    | 2                                  | 1                    | 1                                 | 296.31                   |
| 456      | T.B. | 44    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 298.52                   |
| 457      | S.F. | 36    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 300.12                   |
| 458      | R.F. | 47    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 302.50                   |
| 459      | H.H. | 47    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 305.62                   |
| 460      | S.K. | 58    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 307.38                   |
| 461      | Y.S. | 44    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 307.74                   |
| 462      | T.H. | 53    | 1                                  | 0                    | 1                                 | 308.71                   |
| 463      | T.O. | 48    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 309.16                   |
| 464      | K.K. | 68    | 1                                  | 1                    | 1                                 | 310.04                   |
| 465      | K.T. | 50    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 311.82                   |
| 466      | S.H. | 72    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 311.82                   |
| 467      | R.T. | 43    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 312.72                   |
| 468      | H.H. | 44    | 1                                  | 0                    | 2                                 | 313.58                   |
| 469      | H.Y. | 31    | 2                                  | 0                    | 1                                 | 313.58                   |
| 470      | S.H. | 45    | 1                                  | 1                    | 1                                 | 314.46                   |
| 471      | T.I. | 8     | 1                                  | 1                    | 2                                 | 314.46                   |
| 472      | H.I. | 60    | 2                                  | 0                    | 1                                 | 317.12                   |
| 473      | Y.K. | 18    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 319.33                   |
| 474      | K.K. | 80    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 322.42                   |
| 475      | R.Y. | 20    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 322.42                   |
| 476      | Y.Y. | 29    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 325.08                   |
| 477      | F.K. | 19    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 332.19                   |
| 478      | H.K. | 50    | 2                                  | 0                    | 2                                 | 334.84                   |
| 479      | Y.C. | 47    | 2                                  | 1                    | 2                                 | 335.74                   |
| 480      | L.H. | 40    | 1                                  | 1                    | 2                                 | 338.39                   |

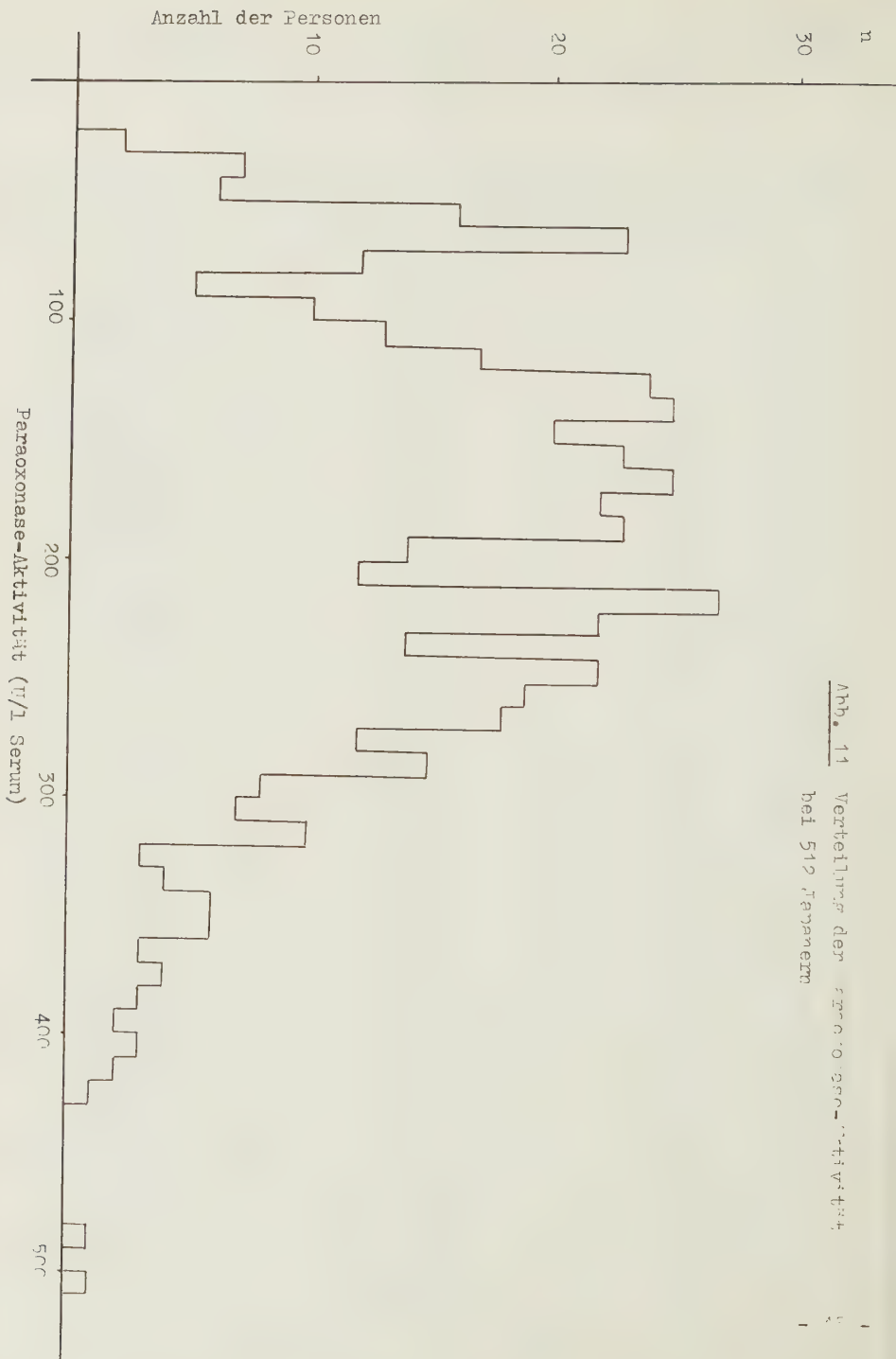
| Fall-Wr. | Name | Alter | Geschlecht           | gesund=1<br>krank =0 | gefroren=1<br>nicht<br>gefroren=2 | Aktivität<br>(U/l Serum) |
|----------|------|-------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|          |      |       | männl.=1<br>weibl.=2 |                      |                                   |                          |
| 481      | H.S. | 60    | 1                    | 1                    | 2                                 | 341.05                   |
| 482      | K.W. | 52    | 2                    | 1                    | 1                                 | 342.82                   |
| 483      | H.S. | 69    | 2                    | 1                    | 1                                 | 343.70                   |
| 484      | M.Y. | 16    | 1                    | 1                    | 2                                 | 344.67                   |
| 485      | S.W. | 20    | 1                    | 1                    | 2                                 | 345.04                   |
| 486      | H.S. | 32    | 1                    | 1                    | 2                                 | 349.02                   |
| 487      | G.T. | 60    | 2                    | 0                    | 1                                 | 352.56                   |
| 488      | T.N. | 39    | 2                    | 1                    | 2                                 | 352.58                   |
| 489      | H.T. | 63    | 2                    | 0                    | 2                                 | 354.33                   |
| 490      | S.I. | 74    | 1                    | 0                    | 2                                 | 355.21                   |
| 491      | T.A. | 60    | 2                    | 1                    | 2                                 | 356.11                   |
| 492      | G.Y. | 49    | 2                    | 0                    | 2                                 | 356.11                   |
| 493      | M.T. | 13    | 1                    | 0                    | 2                                 | 362.31                   |
| 494      | H.T. | 67    | 2                    | 1                    | 2                                 | 367.62                   |
| 495      | S.B. | 19    | 2                    | 1                    | 2                                 | 369.39                   |
| 496      | N.H. | 20    | 1                    | 0                    | 2                                 | 371.17                   |
| 497      | S.Y. | 67    | 2                    | 1                    | 1                                 | 373.37                   |
| 498      | H.B. | 53    | 2                    | 0                    | 1                                 | 373.37                   |
| 499      | H.W. | 48    | 1                    | 0                    | 2                                 | 378.67                   |
| 500      | M.O. | 71    | 1                    | 0                    | 2                                 | 380.91                   |
| 501      | F.S. | 49    | 2                    | 0                    | 2                                 | 382.51                   |
| 502      | S.M. | 30    | 2                    | 1                    | 2                                 | 382.68                   |
| 503      | S.I. | 39    | 2                    | 0                    | 2                                 | 396.85                   |
| 504      | S.T. | 72    | 2                    | 0                    | 2                                 | 398.31                   |
| 505      | S.M. | 52    | 2                    | 0                    | 1                                 | 400.39                   |
| 506      | S.I. | 40    | 1                    | 1                    | 2                                 | 400.40                   |
| 507      | N.T. | 45    | 2                    | 1                    | 2                                 | 400.42                   |
| 508      | T.N. | 21    | 1                    | 0                    | 1                                 | 410.14                   |
| 509      | M.H. | 28    | 1                    | 1                    | 2                                 | 413.68                   |
| 510      | K.I. | 22    | 1                    | 1                    | 2                                 | 427.87                   |
| 511      | S.T. | 19    | 2                    | 1                    | 2                                 | 487.77                   |
| 512      | M.O. | 72    | 1                    | 0                    | 2                                 | 503.15                   |

Tab.3 : Messung der Paraoxonase-Aktivität bei 35 japanischen Probanden ohne und mit Zusatz von EDTA ( $10^{-3}M$ )

Paraoxonase-Aktivität (U/l Serum)

| Fall-Nr. | ohne EDTA | mit EDTA ( $10^{-3}M$ ) |
|----------|-----------|-------------------------|
| 2        | 25.25     | 7.67                    |
| 4        | 31.92     | 19.50                   |
| 5        | 37.17     | 8.50                    |
| 7        | 38.09     | 18.58                   |
| 8        | 38.97     | 20.83                   |
| 9        | 39.42     | 8.83                    |
| 11       | 41.62     | 23.00                   |
| 58       | 74.41     | 15.08                   |
| 62       | 75.71     | 25.67                   |
| 64       | 78.84     | 11.99                   |
| 65       | 79.72     | 37.72                   |
| 67       | 80.17     | 31.49                   |
| 69       | 85.92     | 25.57                   |
| 70       | 86.37     | 11.24                   |
| 76       | 94.75     | 18.67                   |
| 79       | 97.00     | 23.90                   |
| 343      | 227.62    | 21.25                   |
| 344      | 228.54    | 19.50                   |
| 345      | 229.00    | 19.54                   |
| 346      | 229.43    | 30.50                   |
| 347      | 229.43    | 2.67                    |
| 348      | 229.46    | 16.67                   |
| 358      | 232.97    | 11.50                   |
| 359      | 238.29    | 19.04                   |
| 363      | 240.42    | 19.87                   |
| 382      | 249.81    | 20.83                   |
| 477      | 332.19    | 22.58                   |
| 480      | 338.39    | 21.25                   |
| 484      | 344.67    | 19.46                   |
| 486      | 349.02    | 24.33                   |
| 491      | 356.11    | 2.33                    |
| 496      | 371.17    | 4.41                    |
| 504      | 398.31    | 16.67                   |
| 507      | 400.42    | 27.86                   |
| 511      | 482.77    | 27.25                   |

Abb. 11 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität  
bei 512 Personen



Tab.4 : Verteilungsparameter für die Paraoxonase-Aktivität

| Gruppe               | P a r a o x o n a s e - A k t i v i t ä t (U/l Serum) |                 |                       |                  |                  | A l t e r (Jahre)             |                 |                       |                  |                  |
|----------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------------|------------------|-------------------------------|-----------------|-----------------------|------------------|------------------|
|                      | fall-<br>zahl                                         | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweich. | Minimal-<br>wert | Maximal-<br>wert | Konf.<br>bereich<br>für P=95% | Mittel-<br>wert | Standard-<br>abweich. | Minimal-<br>wert | Maximal-<br>wert |
| Alle                 | 512                                                   | 190.65          | 88.24                 | 23.27            | 503.15           | 182.99<br>198.32              | 47.27           | 19.92                 | 1.00             | 86.00            |
| Prob.<br>gesund      | 276                                                   | 200.76          | 86.52                 | 23.27            | 487.77           | 190.51<br>211.01              | 42.31           | 19.09                 | 2.00             | 86.00            |
| Krank                | 236                                                   | 178.84          | 88.24                 | 25.25            | 503.15           | 167.41<br>190.25              | 53.06           | 19.34                 | 1.00             | 85.00            |
| Hepato-<br>pathie    | 15                                                    | 142.30          | 63.08                 | 64.67            | 287.92           | 107.36<br>177.24              | 63.13           | 15.35                 | 37.00            | 78.00            |
| Diabetes<br>mellitus | 7                                                     | 161.67          | 83.42                 | 38.97            | 267.54           | 84.50<br>238.82               | 59.71           | 12.31                 | 42.00            | 80.00            |
| Männer               | 232                                                   | 188.15          | 87.27                 | 25.25            | 503.15           | 176.86<br>199.46              | 48.00           | 18.63                 | 1.00             | 85.00            |
| Frauen               | 280                                                   | 192.72          | 89.13                 | 23.27            | 487.77           | 182.24<br>203.20              | 46.66           | 20.95                 | 2.00             | 86.00            |
| gefroren             | 95                                                    | 188.33          | 88.39                 | 37.12            | 410.14           | 170.32<br>206.34              |                 |                       |                  |                  |
| nicht<br>gefroren    | 417                                                   | 191.17          | 88.29                 | 23.27            | 503.27           | 182.67<br>199.63              |                 |                       |                  |                  |

#### IV. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Erstellt man für die gemessenen Aktivitäten der menschlichen Serumparaoxonase aller 512 japanischen Probanden (ohne EDTA) ein Histogramm, so ergibt sich eine Verteilung entsprechend Abb. 11.

Wie bereits gesagt, handelte es sich bei dem Gesamtkollektiv um 276 gesunde Personen im Alter von 2 bis 86 Jahren sowie um 236 Personen im Alter von 1 bis 85 Jahren, die an verschiedenen inneren Krankheiten litten.

##### 1. Einfluß des Einfrierens auf die Aktivitätswerte

Tabelle 4 zeigt, daß bezüglich der Mittelwerte der Paraoxonaseaktivität keine auffälligen Aktivitätsunterschiede zwischen den nicht eingefrorenen und den für einige Tage eingefrorenen Seren besteht. Wir prüften diese Fragestellung zusätzlich mit einer Zweiweg-Varianzanalyse, die außerdem noch die Gruppeneinteilung in gesunde und kranke Probanden berücksichtigte. Das Ergebnis war  $F = 0,00002$  bei (1; 508) Freiheitsgraden. Das heißt  $P$  ist fast gleich 100 %. Auch mit den Ergebnissen der Varianzanalyse ergibt sich also absolut kein Hinweis auf eine Änderung der Aktivität durch das kurze Einfrieren.

## 2. Prüfung einer Geschlechtsabhängigkeit der Paraoxonaseaktivität

Tab. 4 zeigt, daß sowohl für das Alter als auch für die Aktivität keine auffälligen Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestehen. Wir prüften auch hier die Hypothese, ob Geschlechtsunterschiede bei der Aktivität vorliegen, mit einer Zweiweg-Varianzanalyse, die wiederum die Gruppeneinteilung in gesunde und kranke Probanden berücksichtigte. Das Ergebnis war  $F = 0,076$  bei (1; 508) Freiheitsgraden, d.h.  $P > 50 \%$ .

Es ergibt sich also auch mit der Varianzanalyse kein Hinweis auf einen Unterschied der Aktivitäten zwischen Männern und Frauen.

## 3. Aktivitätsunterschiede zwischen gesunden und kranken Probanden

Obwohl KRISCH (1968) keine Korrelation der Paraoxonaseaktivität zu inneren Krankheiten feststellen konnte, ist doch in Betracht zu ziehen, daß das von KRISCH untersuchte Kollektiv mit 50 Personen sehr klein war. Im vorliegenden Fall erschien es sinnvoll, die Ergebnisse der Messungen bei gesunden und kranken japanischen Probanden in zwei getrennten Histogrammen darzustellen. Dies ist in Abb.12 für die 276 gesunden Japaner und in

Abb. 12 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität  
bei 276 gesunden Japanern

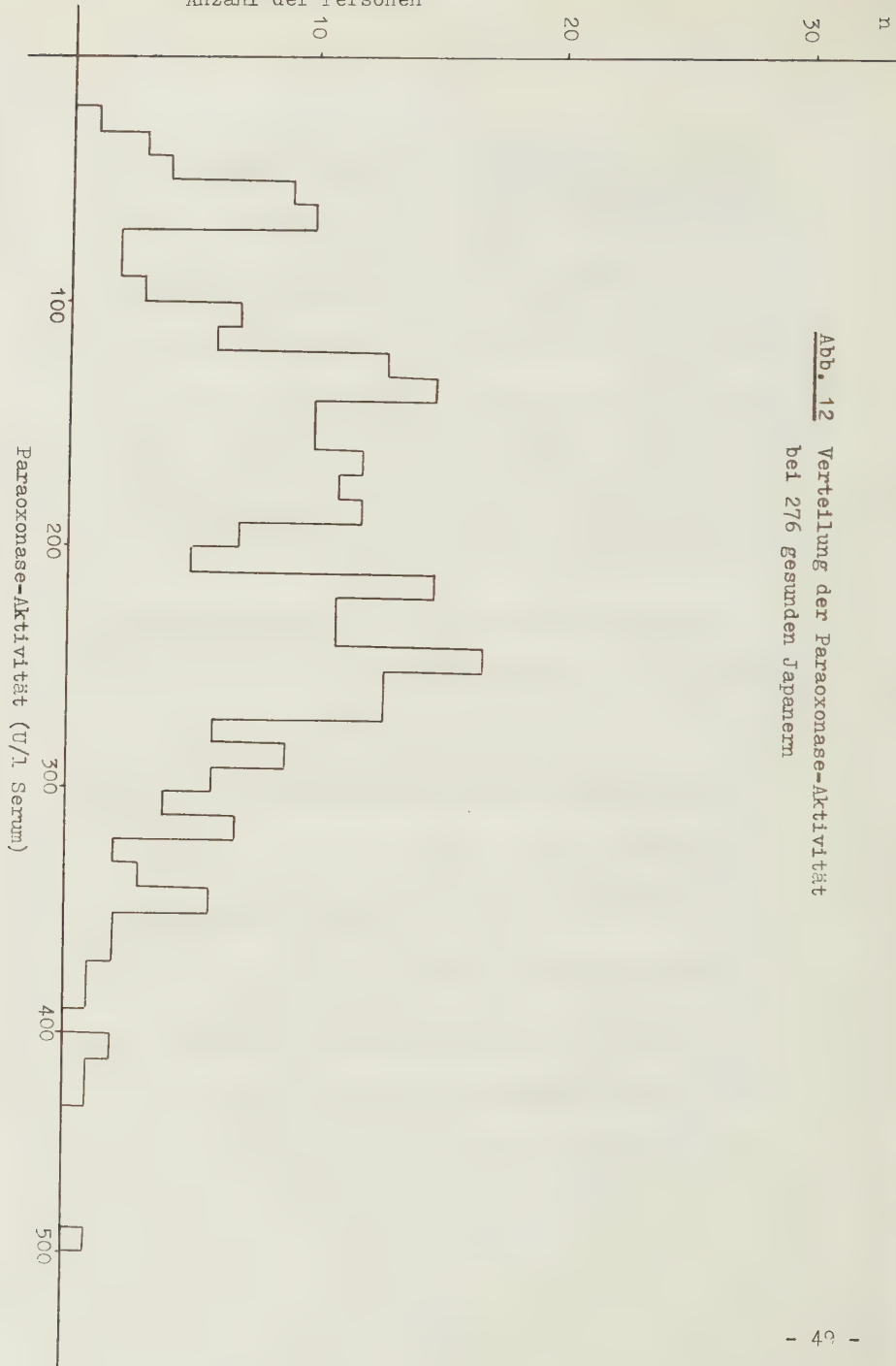


Abb. 13 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität  
bei 236 Kranken Japanern

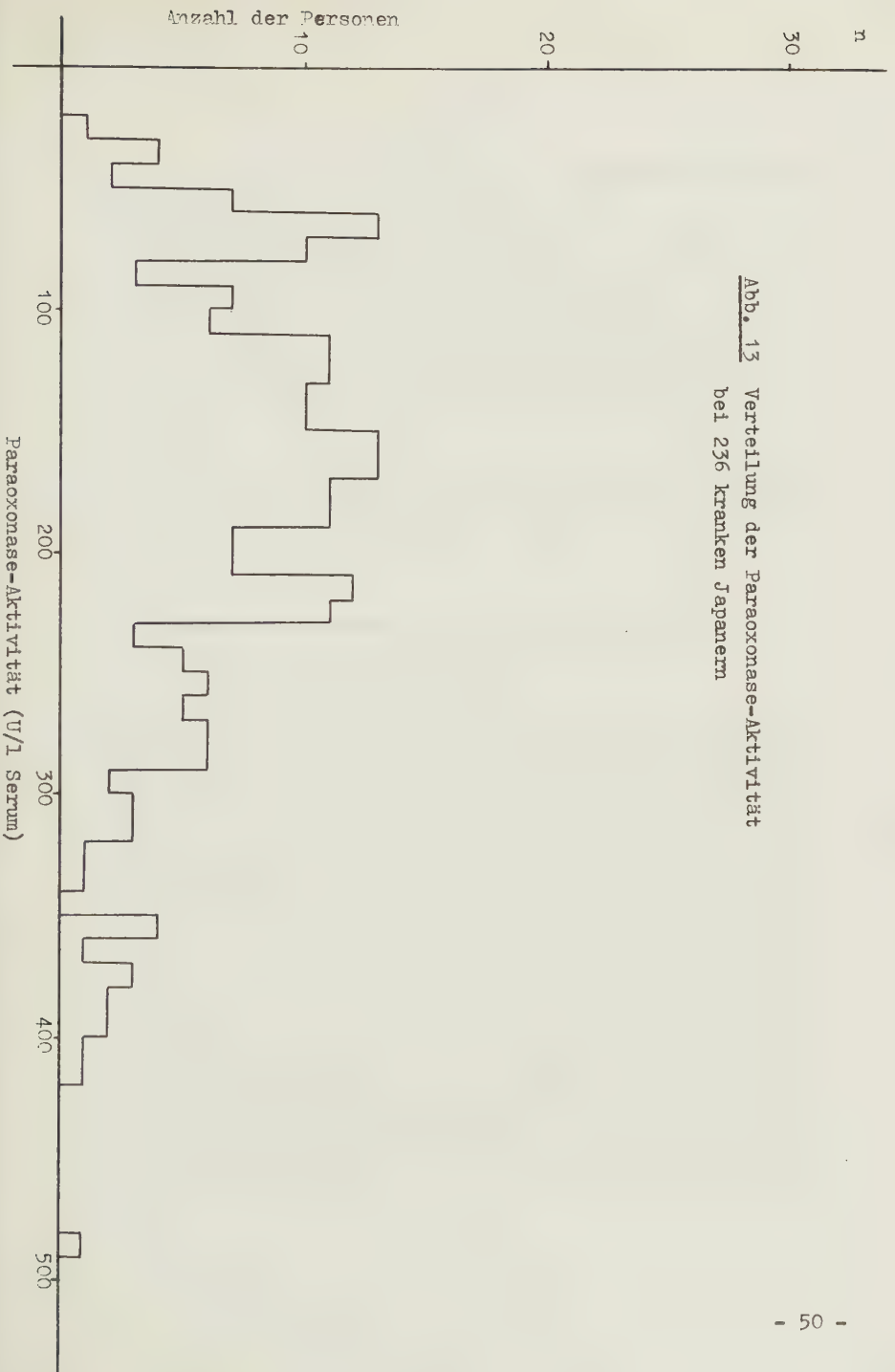


Abb. 13 für die 236 kranken Japaner geschehen.

Bei einem Mittelwertsvergleich der beiden Gruppen zeigt sich ein deutlicher Unterschied von 200,7 U/l bei den Gesunden gegenüber 178,8 U/l bei den Kranken, siehe Tab.

4. Dieser Unterschied läßt sich mit einem t-Test sichern: Es ergibt sich  $t = 2,82$  bei 510 Freiheitsgraden, d.h.

$P = 0,5 \%$ .

Allerdings besteht zwischen den beiden Gruppen ein beträchtlicher Altersunterschied (siehe Tab. 4). Für den t-Test ergibt sich hier:  $t = 6,31$  bei 510 Freiheitsgraden,  $P \leq 0,1 \%$ . Dieser Altersunterschied ist also noch beträchtlicher als der Aktivitätsunterschied.

Ob die Aktivitätsunterschiede durch diesen Altersunterschied bedingt sind, klärten wir durch eine Kovarianzanalyse zum Vergleich der Gruppen der gesunden und kranken Probanden auf Aktivitätsunterschiede. Dabei wurde das Alter als "Kovariate" benutzt, d.h. vorhandene Altersunterschiede sollten ausgeblendet werden.

Das Ergebnis der Kovarianzanalyse war  $F = 5,68$  bei (1; 509) Freiheitsgraden; dies entspricht einer Überschreitungswahrscheinlichkeit  $P = 1,7 \%$ . Die Aktivitätsunterschiede zwischen gesunden und kranken Probanden lassen sich also nicht allein durch die Altersunterschiede erklären.

Greift man aus der Gruppe der kranken Probanden noch bestimmte Krankheitsgruppen heraus, nämlich Leberkrankheiten (Hepatitis, Zirrhose) und Diabetes, so findet man noch erheblich niedrigere Mittelwerte für die Aktivität (Leberkranke 142,3 U/l, Diabetiker 161,6 U/l, siehe Tab.

4), als dem Gesamtkollektiv der Kranken entspricht. Allerdings ist besonders bei den Diabetikern die sehr niedrige Fallzahl (7) zu berücksichtigen, die sich auch in dem sehr großen Konfidenzbereich für den Mittelwert zeigt.

#### 4. Korrelation zwischen Alter und Aktivität der Paraoxonase

Wir berechneten zunächst die Korrelation zwischen Alter und Paraoxonaseaktivität für alle 512 Probanden. Dabei erhielten wir einen Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,0862$ . Der Test der Hypothese, ob der wahre Korrelationskoeffizient gleich null ist, liefert eine Überschreitungswahrscheinlichkeit  $P$  von etwa 5 %. Das heißt, es sind schwache Hinweise auf eine negative Korrelation vorhanden (siehe hierzu auch Abb. 14).

Unterteilt man jedoch die Probanden in die Gesunden und die Kranken, so ergibt sich bei Berücksichtigung dieser beiden Gruppen für den "gepoolten" Korrelationskoeffizienten  $r = -0,0553$ . Hierfür ist  $P > 20$  %. Das heißt,

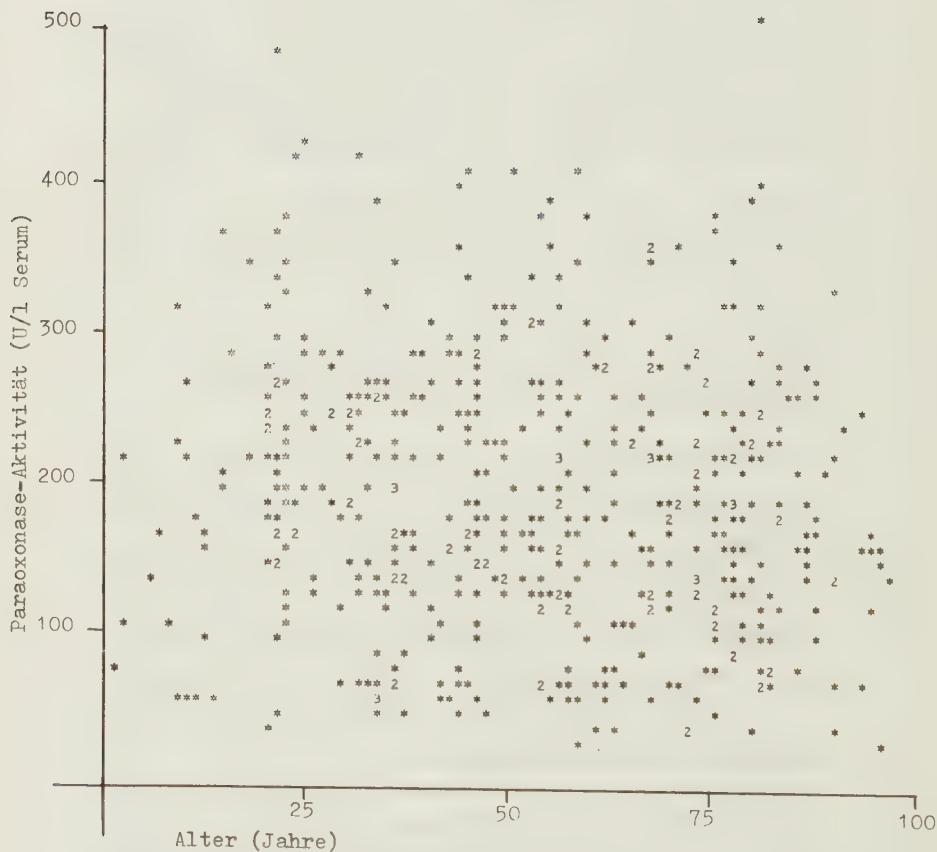


Abb.14: Korrelation zwischen Paraoxonase-Aktivität  
und Alter bei 512 Japanern

es ist kein Hinweis mehr auf eine Korrelation vorhanden. Die zunächst für das Gesamtkollektiv gefundene negative Korrelation läßt sich also als eine Inhomogenitätskorrelation erklären, das heißt, als eine Korrelation, die durch die Zusammenfügung zweier inhomogener Gruppen zustande kommt.

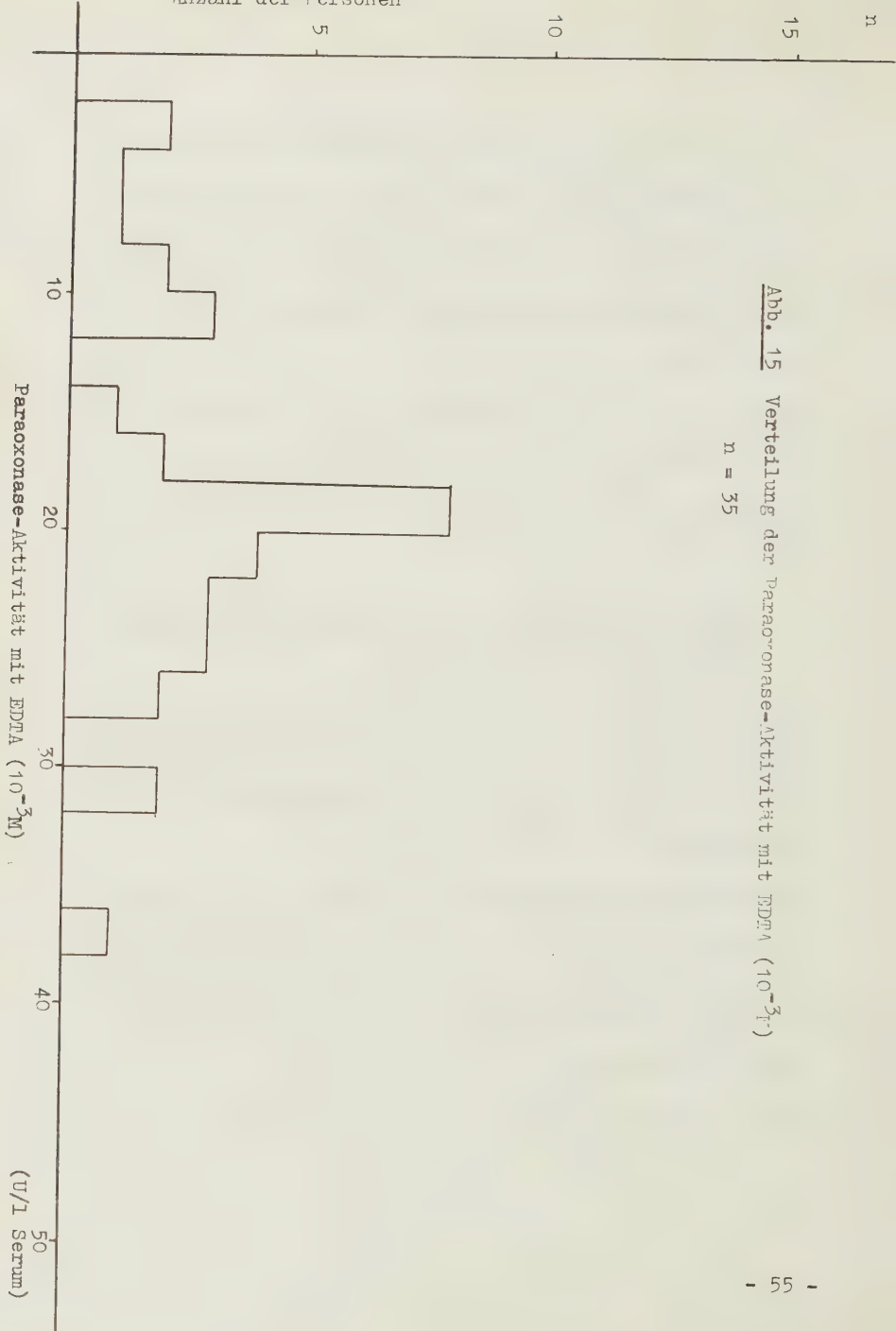
Demnach gibt es keine Hinweise auf eine Korrelation zwischen Serumparaoxonase-Aktivität und Alter, dagegen scheinen bestimmte Krankheiten zu einer Erniedrigung der Aktivität zu führen.

#### 5. Prüfung einer Korrelation der Paraoxonaseaktivität ohne und mit EDTA im Meßansatz

Insgesamt wurden 35 Seren aus dem Bereich der niedrigen, mittleren und hohen Aktivitäten untersucht (siehe Tab. 3) Das Histogramm der Aktivitäten nach EDTA-Hemmung (Abb. 15) zeigt angenäherte Normalverteilung.

Die graphische Darstellung zeigt ebenso wie der Korrelationskoeffizient ( $r = +0,0182$ ), daß keinerlei Hinweise auf eine Korrelation zwischen der Paraoxonase-Ausgangssaktivität ohne EDTA und der nicht durch EDTA hemmbaren Aktivität vorhanden sind (siehe Abb. 16).

Abb. 15 Verteilung der Paraoxonase-Aktivität mit EDTA ( $10^{-3}$  U)  
 $n = 35$



## V. DISKUSSION

Bei 800 nicht blutsverwandten westdeutschen Probanden ließ sich mittels der Anti-ChE-Technik eine Verteilung der menschlichen Serum-Paraoxonase-Aktivität in der folgenden Weise feststellen

|                    |        |
|--------------------|--------|
| niedrige Aktivität | 57,9 % |
| mittlere Aktivität | 36,1 % |
| hohe Aktivität     | 6,0 %  |

Wie die statistische Auswertung unter Hinzuziehung von 100 Familien mit 180 Kindern ergab, sind für diese Verteilung zwei Allele mit intermediärem Erbgang verantwortlich. Die Hardy-Weinberg-Regel gilt exakt (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. 1979).

Für mit dem photometrischen Verfahren nach KRISCH (1968) ermittelte Aktivitätswerte wurden für ein westdeutsches Kollektiv folgende Gruppengrenzen gefunden (n = 257):

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| niedrige Aktivität/mittlere Aktivität | 190 U/l |
| mittlere Aktivität/hohe Aktivität     | 350 U/l |

(GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. 1973).

Untersuchungen von PLAYFER und Mitarbeitern (1976) bei britischen Probanden ergaben eine sehr ähnliche Aktivi-

tätsverteilung der menschlichen Serum-Paraoxonase.

PLAYFER und Mitarbeiter untersuchten auch andere ethnische Gruppen. Von diesen wies nur ein indisches Kollektiv (70 Personen) eine ähnliche Verteilung wie die bei Westdeutschen und Briten gefundene auf.

Bei afrikanischen Kollektiven, insbesondere aus Nigeria ( $n = 178$ ) wurde ein starkes Überwiegen der hohen Aktivitäten festgestellt.

Völlig abweichend hiervon wurde bei Malaien (71 Personen) und insbesondere Chinesen (249 Personen) eine andersartige Verteilung mit relativ wenig niedrigen sowie hohen Aktivitäten bei starkem Überwiegen einer mittlerer Aktivitätsgruppe gefunden. Rein optisch erscheint es möglich, daß in diesem Bereich zwei verschiedene Aktivitätsgruppen nebeneinander vorliegen.

Das Histogramm der von uns untersuchten Seren von 276 gesunden japanischen Probanden (nach KRISCH 1968) zeigt optisch ein dem von PLAYFER und Mitarbeitern (1976) für Chinesen gefundenen sehr ähnliches Verteilungsbild. Auch bei dem japanischen Kollektiv ist keine Gruppeneinteilung in eine niedere, mittlere und hohe Aktivitäts-Gruppe, wie sie GELDMACHER-v.MALLINCKRODT und Mitarbeiter (1973) für Westdeutsche vornehmen konnten,

und die sie über ein einfaches Zwei-Allele-Modell erklärten, möglich.

In dem untersuchten japanischen Kollektiv findet sich nur eine kleine Gruppe mit niedriger Aktivität zwischen 50 und 80 U/l, jedoch ein sehr breiter mittlerer Aktivitätsbereich zwischen 100 und 350 U/l Serum. Auffällig ist, daß bei etwa 200 U/l ein deutlicher Einschnitt festzustellen ist. Die Gruppe mit hohen Aktivitäten von etwa 350 bis 500 U/l ist wiederum mit nur wenigen Probanden besetzt.

Bei 236 Japanern mit verschiedenen inneren Erkrankungen wurde praktisch die gleiche Verteilung gefunden. Bei einem Mittelwertvergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein deutlicher Unterschied von 200,7 U/l bei den Gesunden gegenüber 178,8 U/l bei den Kranken. Dieser Unterschied war durch einen t-Test zu sichern. Allerdings besteht zwischen den beiden Kollektiven ein beträchtlicher Altersunterschied. Weitere statistische Untersuchungen ergaben jedoch, daß die Aktivitätsunterschiede nicht allein durch die Altersunterschiede zu erklären sind. Greift man aus der Gruppe der kranken Probanden noch bestimmte Krankheitsgruppen heraus, nämlich Leberkrankheiten und Diabetes, so findet man noch erheblich niedrigere Mittelwerte für die Aktivität, als dem

Gesamtkollektiv der Kranken entspricht. Hier dürfte eine ungenügende Leberfunktion im Sinne einer Schädigung des Syntheseortes die Ursache sein.

ERDÖS und BOGGS (1961) konnten zeigen, daß im menschlichen Serum zwei verschiedene Paraoxonasen vorkommen. Der Hauptanteil ist durch EDTA hemmbar, ein geringer Anteil ist gegen EDTA nicht stabil.

Bei 35 Seren aus dem Bereich der niedrigen, mittleren und hohen Aktivität untersuchten wir die Hemmbarkeit durch EDTA. Es zeigte sich, daß keine Korrelation zwischen der Paraoxonaseausgangsaktivität ohne EDTA und der nicht durch EDTA hemmbaren Restaktivität gegeben ist. Insgesamt lagen die Restaktivitäten nach EDTA-Hemmung zwischen 2,3 und 35,7 U/l und wiesen angenäherte Normalverteilung auf. Die gemessenen Restaktivitäten liegen zu niedrig, um einen Einfluß auf die Verteilung der Gesamt-Paraoxonaseaktivität des japanischen Kollektivs zu haben, dies umso mehr, als sie unabhängig von der Gesamtaktivität sind.

Rein optisch ist das Histogramm der gefundenen Aktivitätswerte bei Japanern demjenigen sehr ähnlich, das PLAYFER und Mitarbeiter (1976) für Chinesen und auch für Malaien erstellten. Ein direkter zahlenmäßiger Vergleich ist leider nicht möglich, da PLAYFER zwar

- 6 -

spektrophotometrisch, aber unter anderen Versuchsbedingungen arbeitete.

Keinesfalls läßt sich aber die für Japaner gefundene Verteilung durch ein Zwei-Allele-Modell erklären, da die Hardy-Weinberg-Regel für zwei Allele nicht mehr erfüllt ist, wenn man die Gruppe mittlerer Aktivität als eine Gesamtheit betrachtet.

Dies und das optische Bild der mittleren Aktivitätsgruppe sprechen vielmehr dafür, daß mindestens noch ein weiteres Allel für die gefundenen Aktivitäten verantwortlich ist.

Eine weitere Klärung des Sachverhaltes wird erst nach Durchführung von Familienuntersuchungen möglich sein. Solche sollten als nächster Schritt durchgeführt werden.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases. 1. Two types of esterases (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.  
Biochem. J. 52, 110 (1953a)

2. ALDRIDGE, W.N.:

Serumesterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera.  
Biochem. J. 52, 117 (1953b)

3. DUMBACH, J.:

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serumparaoxonase (EC 3.1.1.2)  
Dissertation Erlangen 1976

4. ERDÖS, E.G., L.E. BOGGS:

Hydrolysis of paraoxon in mammalian blood.  
Nature (Lond.) 190, 716 (1961)

5. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., U. RABAST,  
H.H. LINDORF:

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat).  
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)

6. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., W. BAUMGARTNER,  
M. PÉTÉNYI, H. BURGIS, H.H. LINDORF, H. METZNER:  
Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergift-  
barkeit der Serumcholinesterase durch E 600 und der  
Aktivität des E 600 spaltenden Enzymsystems in  
menschlichen Seren.  
Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)
7. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., H.H. LINDORF,  
M. PÉTÉNYI, M. FLÜGEL, Th. FISCHER, Th. HILLER:  
Genetisch determinierter Polymorphismus der mensch-  
lichen Serum-Paraoxonase (EC 3.1.1.2).  
Humangenetik 17, 331 (1973)
8. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M., G. HOMMEL, J. DUMBACH:  
On the genetics of the human serum paraoxonase (EC  
3.1.1.2).  
Hum. Genet. 50, 313 (1979)
9. HECHTEL, R.:  
Die Hemmung der menschlichen Serum-Paraoxonase  
durch EDTA.  
Dissertation Erlangen 1980
10. KRISCH, K.:  
Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-  
phosphat durch menschliches Serum.  
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 (1968)
11. MAIN, A.R.:  
The differentiation of the A-type esterases in  
sheep serum.  
Biochem. J. 75, 188 (1960b)

12. MAIN, A.R.:  
The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-  
p-nitrophenyl phosphate (paraoxon) in sheep serum.  
Biochem. J. 74, 10 (1960a)
13. MOESCHLIN, S.:  
Klinik und Therapie der Vergiftungen.  
Thieme, Stuttgart 1972
14. MOUNTER, L.A., V.P. WHITTAKER:  
The hydrolysis of esters of phenol by cholin-  
esterases and other esterases.  
Biochem. J. 54, 551 (1953)
15. NEAL, R.A.:  
Enzymic mechanism of metabolism of the phosphoro-  
thioate insecticides.  
Arch. Intern. Med. 128, 118 (1971)
16. PLAYFER, J.R., L.C. EZE, M.F. BULLEN, D.A.P. EVANS:  
Genetic polymorphism and interethnic variability  
of plasma paraoxonase activity.  
J. Med. Gen. 13, 337 (1976)
17. POORE, R.E., R.A. NEAL:  
Evidence for extrahepatic metabolism of parathion.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)
18. ZECH, R., K. ZÜRCHER:  
Organophosphate splitting serum enzymes in  
different mammals.  
Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 (1974)

An dieser Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit freundlich erteilten Rat herzlichst danken.

Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Herr Priv.-Doz. Dr. G. Hommel hat mir bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse sehr geholfen. Ich möchte ihm dafür meinen Dank sagen.



## Lebenslauf

Name : OMURO Osamu

Geburtsdatum : 10. 4. 1944

Geburtsort : Kankanando Kansho-gun/Japan

Staats-  
angehörigkeit : Japanisch

Eltern : Dr.med. Kazuo OMURO, Chirurg (Chefarzt der  
OMURO-Klinik in Takarazuka), Sadako OMURO  
geb. OUCHI

Schule : Von April 1951 - März 1957 Volksschule  
Von April 1957 - März 1960 Mittelschule  
Von April 1960 - März 1963 Höhere Schule

Studium : Von 1964 - 1970 Chemiestudium an der  
Universität Konan/Kobe mit Abschluß  
des B.C.of Science  
  
Wintersemester 1970/71 Besuch des Dolmet-  
scher-Institutes an der Universität Heidelberg  
  
Von April 1971 -Februar 1977 Medizin-  
studium an der Friedrich-Alexander-  
Universität Erlangen-Nürnberg  
  
Staatsexamen 1977

Bisherige  
Tätigkeiten : Von April 1977 - März 1978 Medizinalassistent  
Innere Medizin und Frauenheilkunde sowie  
Geburtshilfe im Städt. Krankenhaus Forchheim  
Chirurgie in der Erler Klinik, Nürnberg  
  
Bescheinigung zur Erteilung der  
Approbation im Mai 1978  
  
Seit 1.6.1978 als Wiss. Assistent am Institut  
für Anästhesiologie der Universität  
Erlangen-Nürnberg

Erlangen, im Februar 1980

Osamu OMURO









